ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ.Δ.ΤΣΙΦΤΣΗΣ

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ

Objective assessment of the contribution of diagnostic methods in jaundice

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟ
EELCO DE BREE
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ 1999

Μη χάνεις στιγμή
Εξαργύρωσε το όνειρο
Πριν φύγει, πριν χαθεί,
Πριν πεθάνει.
Γιατί αν χάσεις τα όνειρα σου
Θα ’χεις χάσει το μυαλό
Και την καρδιά σου.

Arundhati Roy

Σε αυτούς που αγαπώ.
Στον Καθηγητή μου με πολλή σεβασμό και αγάπη,
Δ.Δ. Τσιφτσή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ 5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΙΚΤΕΡΟΥ 7
Η ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΙΚΤΕΡΟ 12
Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΙΚΤΕΡΟ 17
Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΑΙ Ο ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ 43
ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ 47
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ 53
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ 56

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 59
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ 61
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 72
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 95
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 105

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 108
SUMMARY 112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 114

Objective assessment of the contribution of each diagnostic test and of the ordering sequence in jaundice caused by pancreato-biliary carcinoma.
E. de Bree et al. Scand J Gastroenterol, in press. 126

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 140

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πριν από οκτώ χρόνια, όταν αποχαιρετούσα την πατρίδα μου την Ολλανδία ερχόμενος να εγκατασταθώ στην Κρήτη, συνεχίζοντας την ιατρική εδώ, δεν γνώριζα τι πρόσωπο και τι πίστη θα μου έδειχνε η υιοθετημένη χώρα. Η υποστήριξη και η αγάπη όλων ήταν τέτοια ώστε να με κάνουν να νιώσω τη δεύτερη μου πατρίδα ως πρώτη.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή μου και Διευθυντή της Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Δημήτρη Δ. Τσιφτσή, ο οποίος χώρισε τα νερά και μου άνοιξε το δρόμο. Χωρίς την συμπαράσταση του, τη σοφή του καθοδήγηση, την υπομονή του, το αδιάλειπτο ενδιαφέρον του και τη συνεχή βοήθεια του δεν θα είχα φέρει εις πέρας την επίτευξη των έως τώρα στόχων μου. Χωρίς τα κίνητρα, την έμπνευση και τον ενθουσιασμό του δεν θα είχε πραγματοποιηθεί η συγγραφή της παρούσας μελέτης.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ι. Μελισσά και τον Καθηγητή κ. Η. Κουρούμαλη ως μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Όλα τα μέλη του ICTEC Project Management Group.

Τον Καθηγητή S.M.Lavelle, Διευθυντή του Department of Experimental Medicine, University College Galway, Ireland.

Τον Καθηγητή R.M.Santos, πρόεδρο του ICTEC Management Group.

Τους εκλεκτούς συναδέλφους και αγαπητούς φίλους κ. Γεώργιο Σχορετσανίτη, κ. Ηλία Σανιδά, κ.Ιωάννη Ρωμανό, κ. Ιωάννη Ασκοξυλάκη, κα. Βασιλική Γάκη, κ. Κων/νο Ζερβό, κα. Καλλιόπη Βαλασιάδου για τη συνεργασία τους όλα αυτά τα χρόνια.

Επίσης, τον αξιότιμο συνάδελφο και φίλο κ. Εμμανουήλ Γοντικάκη, του οποίου η εμπειρία στην εκπόνηση παρόμοιων μελετών αποδείχθηκε πολύτιμη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον αγαπητό μου φίλο και εξαίρετο συνάδελφο κ. Μανούσσο Χριστοδουλάκη, για τη συμπαράσταση και την υποστήριξη που μου προσέφερε. Η βοήθεια του ήταν καθοριστική στην παρουσίαση της παρούσας διατριβής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Ανδρέα Γιαννόπουλο, εκλεκτό συνάδελφο και φίλο, για την υπομονή του.

Τέλος, ευχαριστώ και όλους τους συναδέλφους των άλλων κλινικών του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης, οι οποίοι δε μου αρνήθηκαν ποτέ την οποιαδήποτε βοήθεια.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εποχή η οποία ζούμε χαρακτηρίζεται από τη βασιλεία της τεχνολογίας. Εξαπλώνεται με ραγδαίους ρυθμούς σε όλους τους επιμέρους τομείς της ανθρώπινης ζωής και την κυριαρχεί κατά τρόπο απόλυτο έτσι ώστε ο άνθρωπος να μεταβάλλεται σε στατιστικά νούμερα. Η ταχύτητα εμφανίζεται σαν υπέρτατη αξία του κόσμου καθοδηγούμενη από την τεχνολογία. Οι ανθρώπινες καταστάσεις, υπό αυτές τις συνθήκες, αποτελούν αναπόσπαστο μέρος των επιστημονικών κλάδων, όπως κοινωνιολογίας, πολιτειολογίας, ιατρικής, φυσικής, χημείας. Βασικός σκοπός των ανωτέρω είναι τόσο η επίτευξη και πραγμάτωση όλων των επιμέρους στόχων τους, όσο και η ανεύρεση τρόπου εξοικονόμησης πόρων.
Ειδικότερα, η ανθρώπινη ζωή είναι άμεσα συνυφασμένη με την ιατρική επιστήμη. Η πρόοδος αυτής είναι αλματώδης με αποτέλεσμα να υπάρχει τεράστια συσσώρευση γνώσεων, πληροφοριών και στοιχείων.

Ο σκοπός της ταυτίζεται πλήρως με το περιεχόμενο του όρκου του Ιπποκράτη, ενώ οι επιμέρους στόχοι της αναζητούν πιεστικώς δρόμο πραγμάτωσης κινούμενοι σε δύο άξονες α) την πληρέστερη δυνατή θεραπεία για τον ασθενή και β) την μείωση του κόστους τόσο του προσωπικού του ασθενούς όσο και του οικονομικού κόστους διάγνωσης, νοσηλείας, θεραπείας.

Η διάγνωση, η σπουδαιότερη διαδικασία στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, απαιτεί την επεξεργασία μεγάλου αριθμού κλινικών και παρακλινικών πληροφοριών. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική πορεία είναι ποικίλες, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει η σωστή επιλογή της αλληλουχίας τους για να έχουμε την επιθυμητή μείωση του κόστους.

Ειδικότερα, ο ίκτερος, το κεντρικό θέμα της παρούσας μελέτης, αποτελεί μία συχνή πάθηση ενώ η ακριβής διάγνωση του ικτέρου όντας δύσκολη σχετικώς, είναι πολύ σημαντική, διότι πολλά από τα αίτια του θεραπεύονται πλήρως.

Ακολουθώντας λοιπόν, ορθή διαγνωστική πορεία έχουμε μείωση του προσωπικού κόστους του ικτερικού ασθενούς και του οικονομικού αντιστοίχως, ενώ παραλλήλως έχουμε μεγιστοποίηση του όφελους.

Γεννάται επομένως το ερώτημα: Ποιά η αντικειμενική συμβολή των διαγνωστικών μεθόδων στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου, ώστε με τη σωστή επιλογή τους να έχουμε ελαχιστοποίηση του κόστους και μεγιστοποίηση της ωφέλειας; Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα οδήγησε στο σχεδιασμό και στην εκτέλεση της ερευνητικής αυτής μελέτης.

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΙΚΤΕΡΟΥ

Εισαγωγή

Ο ίκτερος είναι μία συχνή πάθηση και αναφέρεται στην κίτρινη χρώση του δέρματος και του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού, που είναι αποτέλεσμα αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης στην κυκλοφορία. Εναποτίθεται σε ιστούς πλούσιους σε ελαστίνη, όπως είναι το δέρμα, ο σκληρός χιτώνας του οφθαλμού, ο βλεννογόνος και τα αγγεία. Οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις του ικτέρου είναι η κίτρινη χροιά του δέρματος και του σκληρού χιτώνα καθώς και η υπέρχρωση των ούρων. Η συγγένεια της χολερυθρίνης για την ελαστίνη εξηγεί την καθυστέρηση της υποχώρησης της κίτρινης χροιάς σε σχέση με την ελάττωση του επιπέδου της χολερυθρίνης του αίματος. Ο ίκτερος πρέπει να διακρίνεται από άλλες καταστάσεις που προκαλούν κίτρινη χρώση του δέρματος, όπως η καροτιναιμία, κατά την οποία εναποτίθενται στο δέρμα, αλλά όχι στο σκληρό χίτωνα, καροτινοειδείς χρωστικές.

Οι φυσιολογικές τιμές χολερυθρίνης πλάσματος κυμαίνονται από 0,3 mg/dl έως 1,0 mg/dl (ή 5,1 μmol/l έως 17 μmol/l) και το μεγαλύτερο μέρος της είναι σε μη-συνδεδεμένη μορφή. Το ακριβές επίπεδο της χολερυθρίνης στο οποίο ο ίκτερος εμφανίζεται κλινικώς ποικίλλει, αλλά είναι συνήθως πάνω από 2 mg/dl. Σε βαθύ ίκτερο το χρώμα του δέρματος αλλάζει ελάχιστα προς το πράσινο λόγω μεταβολής της χολερυθρίνης σε χολοπρασίνη, που είναι αποτέλεσμα της οξείδωσης της χολερυθρίνης. Η οξείδωση αυτή συμβαίνει πιο εύκολα στη συζευγμένη χολερυθρίνη, έτσι ώστε η πρασινοκίτρινη χροιά να εμφανίζεται συχνότερα σε βαθιές συζευγμένες υπερχολερυθριναιμίες.[1-3]

Ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης

Η ύπαρξη ικτέρου αποτελεί ένδειξη αιματολογικής ή ηπατοχολικής νόσου. Η γνώση του μεταβολισμού της χολερυθρίνης βοηθά να παρθούν διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις καθώς επίσης και στην αξιολόγηση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης αποτελείται από έξι φάσεις: 1) Παραγωγή, 2) Μεταφορά της στο πλάσμα, 3) Πρόσληψη της στο ήπαρ, 4) Σύζευξη της, 5) Απέκκριση της προς τα χοληφόρα, 6) Μεταφορά της στο έντερο και αποβολή της.[1]

Οι φυσιολογικές πηγές και ο σχηματισμός της χολερυθρίνης.

Η ημερήσια παραγωγή της χολερυθρίνης κυμαίνεται από 250 έως 300 mg. Το μεγαλύτερο ποσοστό της χολερυθρίνης (70-80%) προέρχεται από το καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (σπλήνας, ήπαρ, μυελός των οστών). Στο μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης το πρώτο βήμα είναι η αποδέσμευση και ο καταβολισμός της σφαιρίνης. Στην συνέχεια γίνεται οξείδωση του σιδηροπρωτοπορφυρινικού δακτύλιου από την οξυγενάση του αίματος, με αποτέλεσμα την παραγωγή χολοπρασίνης. Εδώ θα δράσει η αναγωγάση της χολοπρασίνης, με αποτέλεσμα παραγωγή χολερυθρίνης. Το υπόλοιπο 20-30% της χολερυθρίνης προέρχεται 1) από τον καταβολισμό διαφόρων πρωτεϊνών που περιέχουν αίμη (μυοσφαιρίνη) ή ενζύμων που περιέχουν αίμη (μιτοχοδριακά ή μικροσωμιακά κυτοχρώματα) και κυρίως ενζύμων του ήπατος, τα οποία είναι κατά κύριο λόγο υπεύθυνα γι αυτό το 20-30% της χολερυθρίνης και 2) από την πρώϊμη καταστροφή ερυθροκυττάρων είτε στο μυελό των οστών είτε αμέσως μετά την είσοδο τους στην κυκλοφορία.[1-3]

Η μεταφορά της χολερυθρίνης.

Η χολερυθρίνη μετά την παραγωγή της (μη-συζευγμένη χολερυθρίνη) απελευθερώνεται στο πλάσμα όπου μεταφέρεται συνδεμένη με λευκωματίνη με δεσμό ισχυρής συγγένειας. Όταν υπάρχει περίσσεια χολερυθρίνης τότε συνδέεται και δεύτερο μόριο, σε άλλο σημείο, στην ίδια λευκωματίνη. Στη θέση αυτή είναι δυνατό να συναγωνιστούν τη χολερυθρίνη και άλλες ουσίες οι οποίες μεταφέρονται με λευκωματίνη όπως ελεύθερα λιπαρά οξέα, σουλφοναμίδες, παράγωγα πενικιλλίνης, σαλικυλικά, φαινυλβουταζόνη, σκιαγραφικά υλικά και φουροσεμίδη. Η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη είναι αδιάλυτη στο νερό και έχει την ικανότητα να διαπερνά κυτταρικές μεμβράνες όπως ο φραγμός αίματος-εγκεφάλου. Επίσης δεν διηθείται το νεφρικό σπείραμα. Η συζευγμένη χολερυθρίνη, που είναι διαλυτή στο νερό, μπορεί επίσης να μεταφερθεί με λευκωματίνη αλλά ο δεσμός αυτός συγγένειας φαίνεται ότι είναι λιγότερο ισχυρός και ένα μικρό ποσοστό (5%) είναι ελεύθερο. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την παρατήρηση ότι ένα μικρό ποσοστό συζευγμένης χολερυθρίνης το οποίο δεν μεταφέρεται στο πλάσμα συνδεμένο με λευκωματίνη, διηθείται στο νεφρικό σπείραμα. Αυτό το ποσοστό αποτελεί περίπου το 1% της συνολικής συζευγμένης χολερυθρίνης στους ικτερικούς ασθενείς. Τα χολικά άλατα αυξάνουν την διαλυτότητα της

συζευγμένης χολερυθρίνης έτσι ώστε, η αυξημένη συγκέντρωση των χολικών οξέων σε ικτερικούς ασθενείς να συνεπάγεται μεγαλύτερη νεφρική απέκκριση της συζευγμένης χολερυθρίνης. Έτσι, σε χολική απόφραξη η συνδεμένη χολερυθρίνη δεν ξεπερνά το 30-40 mg/dl. Αντιθέτως, σε βαρειά ηπατοκυτταρική βλάβη δεν υπάρχει ανώτερο όριο για την τιμή της χολερυθρίνης με αποτέλεσμα αυτή να αυξάνεται συνεχώς.[1-3]

Η χολερυθρίνη εμφανίζεται και σε άλλα σωματικά υγρά, όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το αρθρικό υγρό και κύστεις, σε επίπεδα ανάλογα με την περιεκτικότητα της λευκωματίνης. Αυτός είναι ο λόγος που τα εξιδρώματα είναι πιο ικτερικά από τα διϊδρώματα. Οι εκκρίσεις, όπως τα δάκρυα, τα σάλια, και το παγκρεατικό υγρό, περιέχουν χολερυθρίνη μόνον στους βαθιά ικτερικούς ασθενείς. Σε περιπτώσεις υψηλών τιμών χολερυθρίνης στο αίμα, τα υγρά του οφθαλμού γίνονται κίτρινα και έτσι εξηγείται το σπάνιο σύμπτωμα της ξανθοψίας (κίτρινη όραση). Τέλος, η εμφάνιση του ικτέρου επηρεάζεται από την αιματική ροή και από το οίδημα. Παραλυτικά άκρα και οιδηματώδεις περιοχές τείνουν να παραμένουν αχρωμάτιστες σε ικτερικούς ασθενείς έτσι ώστε, είναι δυνατόν να παρατηρείται μονόπλευρος ίκτερος σε ασθενείς με ημιπληγία.[2]

Ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης στο ήπαρ.

Εδώ μπορούμε να διακρινούμε τρεις φάσεις: α) την πρόσληψη, β) τη σύζευξη και γ) την απέκκριση της χολερυθρίνης.

Η πρόσληψη της μη-συζευγμένης χολερυθρίνης. Η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη, σε φυσιολογικές καταστάσεις, προσλαμβάνεται πολύ γρήγορα από το ηπατοκύτταρο. Αυτό συμβαίνει αφού πρώτα αποδεσμευτεί η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη από τη λευκωματίνη. Η ικανότητα της χολερυθρίνης να διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη. Μέσα στο ηπατοκύτταρο η χολερυθρίνη συνδέεται με πρωτεϊνες του κυτταροπλάσματος: την πρωτεϊνη Y και την πρωτεϊνη Z. Από αυτές τις πρωτεϊνες τη μεγαλύτερη συγγένεια προς τη χολερυθρίνη φαίνεται ότι έχει η πρωτεϊνη Y.[1-3]

Η σύζευξη. Για να διευκολυνθεί η απέκκριση προς τα χοληφόρα της μη-συζευγμένης χολερυθρίνης, η οποία είναι αδιάλυτη στο νερό, θα πρέπει αυτή να μετατραπεί σε διαλυτή μορφή. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μετατροπή της χολερυθρίνης σε σύμπλεγμα χολερυθρίνης-γλυκουρονιδίου με τη δράση του ενζύμου UPD-γλυκουρονυλτρανσφεράση που βρίσκεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου. Περίπου, το 85% της συζευγμένης χολερυθρίνης απεκκρίνεται στα χοληφόρα με τη μορφή διγλυκουρονιδίου, ενώ

το υπόλοιπο 15% ως σύμπλεγμα χολερυθρίνης-μονογλυκουρονιδίου. Ο τόπος σχηματισμού αυτού του συμπλέγματος δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι λαμβάνει χώρα στην κυτταρική μεμβράνη.[1-3]

Η απέκκριση. Το σύμπλεγμα χολερυθρίνης-γλυκουρονιδίου φαίνεται ότι απεκκρίνεται από το ηπατοκύτταρο προς τα χοληφόρα μέσα από την κυτταρική μεμβράνη με τη βοήθεια κάποιου μεταφορέα (ενεργής μεταφορά). Ο μεταφορέας αυτός φαίνεται ότι χρησιμοποιείται και για την απέκκριση και άλλων ουσιών όπως της βρωμοσουλφοφθαλείνης. Αυτό χρησιμεύει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ του συνδρόμου Dubin-Johnson και του συνδρόμου Rotor. Η απέκκριση αυτή είναι η φάση που περιορίζει την ταχύτητα της μεταφοράς της χολερυθρίνης από το πλάσμα στη χολή. Όταν αυτή η φάση υπολειτουργεί λόγω βλάβης των ηπατοκυττάρων ή λόγω της αυξημένης παροχής, η συζευγμένη χολερυθρίνη θα επιστρέψει από το ηπατοκύτταρο στην κυκλοφορία.[1-3]

Ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης στο έντερο.

Η απορρόφηση της συζευγμένης χολερυθρίνης στη χοληδόχο κύστη και στο έντερο είναι μηδαμινή, επειδή έχει μεγάλο μοριακό βάρος και εμφανίζει πολικότητα. Κατά συνέπεια, η συζευγμένη χολερυθρίνη είτε αποβάλλεται ακέραια με τα κόπρανα είτε υδρολύεται προς μη- συζευγμένη χολερυθρίνη από τα βακτηρίδια του τελικού ειλεού και του παχέος εντέρου. Στη συνέχεια, η χολερυθρίνη αυτή ανάγεται με τη δράση και πάλι των βακτηριδίων του εντέρου σε ουροχολινογόνο. Το ουροχολινογόνο επαναρροφάται στο λεπτό έντερο. Ένα ποσοστό περίπου 20% από το ουροχολινογόνο που παράγεται ημερησίως στο έντερο, επαναρροφάται και απεκκρίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου, αμέσως από το ήπαρ. Αυτός ο κύκλος αποτελεί την εντεροηπατική κυκλοφορία. Το υπόλοιπο 10% του ουροχολινογόνου που έχει επαναρροφηθεί από το έντερο, απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η απέκκριση αυτή αυξάνεται σε αιμολυτικές αναιμίες και σε ασθενείς με ηπατοκυτταρική βλάβη ή πυλαιοσυστηματική κυκλοφορία. Η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη μπορεί να επαναρροφηθεί στο έντερο για την εντεροηπατική κυκλοφορία. Σε φυσιολογικούς ενήλικες, αυτή η επαναρρόφηση είναι άνευ σημασίας. Αλλά σε ανήλικες με ατελή ανάπτυξη της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας και σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονταν υπό αντιμικροβιακή αγωγή, η αποσύνδεση της χολερυθρίνης μέσω της εντερικής β-γλυκουρονιδάσης είναι δυνατό να οδηγήσει σε αύξηση της επαναρρόφησης και κατά συνέπεια σε αύξηση της συγκέντρωσης της μη-συζευγμένης χολερυθρίνης στο αίμα.[1-3]

Η ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΙΚΤΕΡΟ

Τα επίπεδα της χολερυθρίνης στο αίμα είναι το αποτέλεσμα της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και της απομάκρυνσης της χολερυθρίνης. Γενικώς, υπερχολερυθριναιμία εμφανίζεται είτε λόγω υπερπαραγωγής της χολερυθρίνης, είτε λόγω μειωμένης απέκκρισης της, είτε με συνδυασμό των δύο μηχανισμών. Ειδικότερα, αναλόγως με το σημείο της μεταβολικής οδού της χολερυθρίνης όπου παρατηρείται η διαταραχή διακρίνουμε τέσσερεις πιθανούς μηχανισμούς υπερχολερυθριναιμίας: [2,3,4]

1. Αυξημένη παραγωγή.
2. Μειωμένη ηπατική πρόσληψη.
3. Μειωμένη σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ στο ήπαρ.
4. Μειωμένη απέκκριση της χολερυθρίνης στο χοληφόρο δένδρο.

Ο ίκτερος μπορεί να διακριθεί αναφορικώς με τους παθογενετικούς μηχανισμούς ή με τις νοσηρές καταστάσεις οι οποίες προκαλούν την αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης. Έτσι μπορεί ο ίκτερος να χαρατηρίζεται ως αιμολυτικός ή προηπατικός, ηπατοκυτταρικός ή ηπατικός, και αποφρακτικός ή χολοστατικός.[2]

Η μορφή της χολερυθρίνης (συζευγμένη ή μη-συζευγμένη) αποτελεί έναν άλλο χρήσιμο τρόπο διάκρισης της υπερχολερυθριναιμίας (Πίνακας 1).[1,3,4]

Πρέπει όμως, να σημειωθεί ότι αν και οι ταξινομήσεις αυτές είναι ωφέλιμες, δεν είναι απολύτως ακριβείς. Σε μερικές παθήσεις είναι δυνατόν να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός παθογενετικοί μηχανισμοί. Όπως π.χ. στους κιρρωτικούς ασθενείς, όπου ο ίκτερος μπορεί να οφείλεται σε ηπατοκυτταρική βλάβη, γεγονός που συντελεί σε μειωμένη δέσμευση, σε μειωμένη έκκριση της χολερυθρίνης, αλλά και σε αυξημένη αιμόλυση.[4]

Καταστάσεις ικτέρου όπου επικρατεί η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη

Η υπερπαραγωγή της χολερυθρίνης οφείλεται συχνότερα, σε αυξημένη αιμόλυση. Η χρόνια αιμόλυση δεν προκαλεί από μόνη της επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα μεγαλύτερα των 3 έως 5 mg/dl. Τιμές χολερυθρίνης μεγαλύτερες από αυτό το επίπεδο υποδηλώνουν συνήθως τη συνύπαρξη ηπατικής δυσλειτουργίας. Αντιθέτως, σε οξείες *αιμολυτικές καταστάσεις* παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης, ενώ όταν ξεπερνιέται η εκκριτική ικανότητα του ήπατος παρατηρείται και σημαντική αύξηση της συζευγμένης χολερυθρίνης. Η αιμόλυση μπορεί να είναι ενδοαγγειακή ή εξωαγγειακή. Η υπερπαραγωγή

της χολερυθρίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα *αιμολυτικής αναιμίας*, *εμφράγματος* ιστού και της *απορρόφησης μεγάλων αιματωμάτων*. Η *μετάγγιση αίματος* είναι μία άλλη αιτία υπερπαραγωγής χολερυθρίνης. Περίπου το 10% των ερυθρών κυττάρων καταστρέφεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη μετάγγιση. *Η μη-αποτελεσματική αιμοποίηση* μπορεί να πάρει μεγάλες διαστάσεις σε ορισμένες νοσηρές καταστάσεις, όπως είναι η μεγαλοβλαστική, η σιδηροπενική, η σιδηροβλαστική και η μεσογειακή αναιμία, καθώς και η δηλητηρίαση από μόλυβδο, έτσι ώστε να έχουμε πρόκληση υπερχολερυθριναιμίας. [1,3,4]

Η μειωμένη ηπατική πρόσληψη της χολερυθρίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της χορήγησης *φαρμάκων*, τα οποία ανταγωνίζονται τη χολερυθρίνη στη σύνδεσή τους με την πρωτεΐνη Y. Η παρατεταμένη ασιτία και η σήψη αποτελούν επίσης, αιτίες διαταραχής της πρόσληψης της χολερυθρίνης από το ήπαρ. Σε μερικούς ασθενείς με *σύνδρομο Gilbert* μπορεί να υπάρχει διαταραχή και σε αυτήν τη φάση του μεταβολισμού της χολερυθρίνης.

Η μειωμένη σύζευξη της χολερυθρίνης παρατηρείται σε συγγενείς και επίκτητες παθήσεις, οφείλεται δε σε διαταραχή της γλυκουρονικής τρανσφεράσης. Οι συγγενείς παθήσεις περιλαμβάνουν *το σύνδρομο Gilbert* και *το σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου I και τύπου II,* τα οποία εμφανίζουν προοδευτική μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου με αποτέλεσμα εκδηλώσεις ανάλογης βαρύτητας. Οι ασθενείς με το σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου I, συνήθως, απεβιώνουν στο πρώτο έτος της ηλικίας τους εξαιτίας πυρηνικού ικτέρου. Στα νεογνά, η δραστηριότητα της γλυκουρονικής τρανσφεράσης είναι ακόμα μειωμένη και έτσι προκαλείται *ο νεογνικός ίκτερος* μεταξύ της δεύτερης και πέμπτης ημέρας της ζωής τους. Ο υποθυρεοειδισμός καθυστερεί τη φυσιολογική ωρίμανση της τρανσφεράσης και παρατείνει τη διάρκεια του ικτέρου. Μερικές επίκτητες καταστάσεις δύνανται να προκαλέσουν αναστολή της λειτουργίας του ενζύμου αυτού και περιλαμβάνουν τη χορήγηση *φαρμάκων*, όπως της χλωραμφαινικόλης, την παρουσία *πρεγνανδιόλης* στο μητρικό γάλα, *την σήψη* και *τις ηπατοκυτταρικές νόσους*. Στις ηπατοκυτταρικές νόσους, η διαταραχή της απεκκριτικής ικανότητας είναι μεγαλύτερη, με αποτέλεσμα να επικρατεί συνήθως η συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία. [1-4]

Καταστάσεις ικτέρου όπου επικρατεί η συζευγμένη χολερυθρίνη

Η παρουσία της χολερυθρίνης στα ούρα είναι απόδειξη της συζευγμένης υπερχολερυθριναιμίας. Όμως, οι διαταραχές του μεταβολισμού της χολερυθρίνης δεν

μπορούν να διακρίνουν τον ίκτερο που προκαλεί η ηπατοκυτταρική βλάβη από τον ίκτερο που προκαλείται ως αποτέλεσμα της απόφραξης των χοληφόρων. [1,3,4]

Οι διαταραχές στην ηπατική έκκριση περιλαμβάνουν μερικές συγγενείς καθώς και μερικές επίκτητες καταστάσεις. Σπάνιες ***συγγενείς διαταραχές στην ηπατική έκκριση*** είναι *το σύνδρομο Dubin-Johnson* και το *σύνδρομο Rotor,* που προκαλούν χρόνια, καλοήθη, διαλείπουσα συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία. Στο σύνδρομο Dubin-Johnson το ήπαρ εμφανίζει πράσινη χροιά. Λειτουργικώς, διαπιστώνεται διαταραχή στην ηπατική απέκκριση της χολερυθρίνης, ενώ η απέκκριση των χολικών οξέων και αλάτων παραμένει φυσιολογική. *Η καλοήθης οικογενής υποτροπιάζουσα χολόσταση* είναι ένα σπάνιο και αγνώστου αιτιολογίας σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια ικτέρου και κνησμού. Πιθανολογείται, ότι πρόκειται για συγγενές σύνδρομο καθώς τα επεισόδια εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία και η επίπτωση είναι οικογενής. *Ο υποτροπιάζων ίκτερος της εγκυμοσύνης* εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό εγκύων γυναικών και κατά κανόνα, στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Εκδηλώνεται με ίκτερο και κνησμό. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού δεν υπερβαίνουν συνήθως τα 6mg/dl. Απαιτείται η διάκριση του από τη σπάνια κατάσταση της ιδιοπαθούς οξείας ηπατικής λιπώδους νέκρωσης της εγκυμοσύνης, η οποία εμφανίζεται επίσης στην ίδια περίοδο της εγκυμοσύνης και είναι συχνά θανατηφόρος.[1-4]

Οι επίκτητες διαταραχές που προκαλούνται από ηπατοκυτταρική βλάβη όπως *οι ηπατίτιδες*, ιογενείς ή φαρμακευτικές, καθώς και *η κίρρωση* του ήπατος, αποτελούν τις συχνότερες αιτίες εμφάνισης ικτέρου. Στις περιπτώσεις αυτές συχνά συνυπάρχουν διαταραχές και στις τρεις ηπατικές φάσεις μεταβολισμού της χολερυθρίνης (πρόσληψη, σύνδεση και απέκκριση). Στους ασθενείς με ηπατίτιδα ή κίρρωση, τα επίπεδα της χολερυθρίνης στο πλάσμα δεν ξεπερνούν, συνήθως, τα 50 mg/dl. Σε σπάνιες περιπτώσεις φθάνουν και τα 90 mg/dl. Οι αιτίες μπορούν να είναι *μικροβιολογικές, μεταβολικές, κληρονομικές, φαρμακευτικές* καθώς και άλλες, λιγότερο γνωστές. Η λεπτομερής περιγραφή των νόσων που προκαλούν κυτταρική βλάβη ξεφεύγει από το σκοπό αυτής της διατριβής.[1,3,4]

Η εξωηπατική απόφραξη των χοληφόρων οφείλεται, συνήθως, στην παρουσία *χολόλιθων, όγκων ή στενώσεων*. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με αυτές της ενδοηπατικής χολόστασης, με τη διαφορά ότι τα επίπεδα της συζευγμένης χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης στο πλάσμα είναι υψηλότερα. Σε αντίθεση με την

ηπατίτιδα και την κίρρωση, τα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού τείνουν να σταθεροποιηθούν σε επίπεδα που σπανίως υπερβαίνουν τα 30-40 mg/dl. Η αιτία της σταθεροποίησης αυτής είναι πιθανόν η αύξηση της νεφρικής απέκκρισης της συζευγμένης χολερυθρίνης. Μερική απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων οδηγεί σε ίκτερο, μόνον εάν υπάρχει αυξημένη πίεση στο χοληφόρο δένδρο. Η απέκκριση της χολερυθρίνης δεν ελαττώνεται έως ότου η πίεση στο χοληφόρο δένδρο ξεπεράσει τα 250 mmHg.[1,3,4]

Ο μετεγχειρητικός ίκτερος

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται η ύπαρξη του ικτέρου που εμφανίζεται κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η αιτία του μετεγχειρητικού ικτέρου παραμένει συχνά άγνωστη. Επίσης, οι αιτίες που προκαλούν την εμφάνιση του ικτέρου ποικίλλουν και δρούν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ως συνηθέστερες αιτίες αναφέρονται:

1. Η αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης, ως αποτέλεσμα μεταγγίσεων αίματος, απορρόφησης μεγάλων αιματωμάτων, και σπανιότερα, αιμολυτικών συνδρόμων.
2. Η ηπατοκυτταρική βλάβη, ως αποτέλεσμα της δράσης των αναισθητικών και άλλων φαρμάκων, της εμφάνισης καταπληξίας και σηπτικών καταστάσεων.
3. Η νεφρική ανεπάρκεια, ως αποτέλεσμα της δράσης της καταπληξίας και των σηπτικών καταστάσεων, που μειώνει την νεφρική απέκκριση της συνδεδεμένης χολερυθρίνης.
4. Η εξωηπατική απόφραξη, ως αποτέλεσμα του χειρουργικού τραυματισμού των χοληφόρων, της μετεγχειρητικής χολοκυστίτιδας και της παραμονής λίθων στον χοληδόχο πόρο.[4,5]

Πίνακας 1. Κατάταξη του ικτέρου αναλόγως της διαταραχής του μεταβολισμού της χολερυθρίνης.[3]

Ι. Επικράτηση της μη-συζευγμένη χολερυθρίνης

Α. Υπερπαραγωγή

1. Αυξημένη αιμόλυση (ενδοαγγειακή ή εξωαγγειακή, οξεία ή χρόνια)
2. Μη αποτελεσματική αιμοποίηση (μεγαλοβλαστικές, σιδηροπενικές αναιμίες)
3. Μεταγγίσεις
4. Απορρόφηση μεγάλων αιματωμάτων

Β. Μειωμένη ηπατική πρόσληψη

1. Φάρμακα (φλαβασπιδικό οξύ)
2. Παρατεταμένη ασιτία (<300 θερμ/ημ.)
3. Σηπτικές καταστάσεις

Γ. Μειωμένη σύζευξη (ελάττωση δραστικότητας της γλυκουρονικής τρανσφεράσης)

1. Σύνδρομο Gilbert (ελαφρά μείωση του ενζύμου)
2. Σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου ΙΙ (μέσης βαρύτητας μείωση του ενζύμου)
3. Σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου Ι (απουσία του ενζύμου)
4. Νεογνικός ίκτερος
5. Επίκτητες διαταραχές της λειτουργίας της τρανσφεράσης
    - α. Φαρμακευτική δράση (πρεγνανδιόλη, χλωραμφαινικόλη)
    - β. Ηπατοκυτταρικές νόσοι (ηπατίτιδα, κίρρωση)
6. Σηπτικές καταστάσεις

ΙΙ. Επικράτηση της συζευγμένη χολερυθρίνης

Α. Διαταραχή στην ηπατική έκκριση (ενδοηπατική βλάβη)

1. Συγγενείς διαταραχές
    - α. Σύνδρομο Dubin-Johnson, σύνδρομο Rotor
    - β. Καλοήθης οικογενής υποτροπιάζουσα χολόσταση
    - γ. Υποτροπιάζων χολοστατικός ίκτερος της εγκυμοσύνης

2.Επίκτητες διαταραχές
    - α. Ηπατοκυτταρική νόσος (ηπατίτιδα, κίρρωση)
    - β. Φαρμακευτική χολόσταση (αντισυλληπτικά, μεθυλτεστοστερόνη)
    - γ. Σηπτικές καταστάσεις

Β. Εξωηπατική απόφραξη των χοληφόρων (λίθοι, όγκοι, στενώσεις)

Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΙΚΤΕΡΟ

Στη διαγνωστική προσέγγιση ο κλινικός ιατρός χρησιμοποιεί στοιχεία από το ιστορικό και από την κλινική εξέταση ώστε να διαμορφωθεί μία αρχική διάγνωση, η οποία οδηγεί στην εκτέλεση των παρακλινικών εξετάσεων. Μετά απο την αξιολόγηση των παρακλινικών εξετάσεων τεκμηριώνεται η τελική διάγνωση.

Ο μεγάλος αριθμός των νοσηρών καταστάσεων και η ποικιλία των παθογενετικών μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση του ικτέρου, προκαλούν συχνά προβλήματα στη διαγνωστική προσέγγιση των ικτερικών ασθενών. Μέρος του προβλήματος οφείλεται στην ανεπάρκεια των διαγνωστικών μέσων, την οποία όμως η τεχνολογική εξέλιξη τείνει να επιλύσει. Αναδεικνύεται έτσι μία άλλη πτυχή του προβλήματος, η οποία είναι η απαιτούμενη εξειδίκευση και εμπειρία για την εκτέλεση και αξιολόγηση των νέων διαγνωστικών μεθόδων.

Μιά επιπλέον δυσκολία στη διαγνωστική πορεία, αποτελεί το γεγονός ότι απαιτείται εμπειρία για τη σωστή συλλογή και αξιολόγηση των πληροφοριών από το ιστορικό και την κλινική εξέταση. Υπάρχει σημαντική διαφορά στην αναζήτηση και καταγραφή συμπτωμάτων και σημείων ικτερικών ασθενών, μεταξύ των ιατρών. Οι κλινικοί ιατροί διαφωνούν στο περίπου 20% των στοιχείων αυτών. Η μεγαλύτερη διαφορά υπάρχει στα κλινικά σημεία και η λιγότερη στα συμπτώματα.[6,7] Επίσης, η διακριτική αξία των συμπτωμάτων και των κλινικών σημείων καθώς και η ωφελιμότητα τους, η οποία ορίζεται από τη διακριτικότητα και από τη συχνότητα του στοιχείου, ποικίλουν σημαντικώς.[8,9]_Οι κλινικές πληροφορίες στη συνέχεια, θα οδηγήσουν στη σωστή επιλογή των παρακλινικών εξετάσεων, των οποίων απαιτείται γνώση της ευαισθησίας και της ειδικότητάς τους.

Με αυτόν τον τρόπο μία ακριβής διάγνωση μπορεί να δωθεί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις του ικτέρου. Η σωστή διάγνωση αποτελεί πολύ σημαντικό βήμα για την πρόγνωση και τη θεραπεία.

Το ιστορικό

Όπως σε κάθε νόσο, το ιστορικό αποτελεί το πρώτο και καθοριστικό βήμα. Παραθέτουμε τα στοιχεία του ιστορικού τα οποία πρέπει να αναζητηθούν.

Η ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο. Η συχνότητα της ηπατίτιδας τύπου Α μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Η πιθανότητα της κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων αυξάνεται σε σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ο φαρμακευτικός ίκτερος παρατηρείται σπανίως στην παιδική ηλικία. Το οικογενειακό ιστορικό του ασθενή, όσον αφορά στην παρουσία ικτέρου, ηπατίτιδας, σπληνεκτομής και χολοκυστεκτομής, μπορεί να μας οδηγήσει στην διάγνωση της συγγενούς χολερυθριναιμίας, της ηπατίτιδας, της αιμολυτικής αναιμίας και της χολολιθίασης. Η επαφή με ικτερικούς ασθενείς, ιδιαιτέρως σε νοσοκομεία, σχολεία και παιδικούς σταθμούς, καθώς και η στενή επαφή με ασθενείς σε μονάδες τεχνητού νεφρού, ομοφυλόφιλους ή ναρκομανείς πρέπει να σημειωθεί. Ο ασθενής πρέπει να ερωτηθεί για την εκτέλεση ιατρικής ή οδοντιατρικής επεμβατικής πράξης, μεταγγίσεις, τατουάζ, καθώς και για τη χρήση ενδοφλεβίων ουσιών, όπως και για ταξίδια σε περιοχές όπου ενδημεί η ηπατίτιδα, στο διάστημα των τελευταίων έξι μηνών. Στις τελευταίες περιπτώσεις, η πιθανότητα ιογενούς ηπατίτιδας είναι αυξημένη. Η λήψη φαρμάκων με βλαπτική δράση στα ηπατοκύτταρα ή φαρμάκων που προκαλούν χολόσταση, πρέπει ν'αναζητηθεί. Η ύπαρξη δυσπεψίας, δυσανεξίας στο λίπος και των κωλικοειδών αλγών του δεξιού υποχονδρίου στο παρελθόν, αποτελεί ένδειξη λιθιασικής αιτιολογίας του ικτέρου. Το ιστορικό προηγούμενης επέμβασης στα χοληφόρα κατευθύνει τη σκέψη προς την υπολειπόμενη χοληδοχολιθίαση, τον ιατρογενή τραυματισμό του χοληδόχου πόρου και την ηπατίτιδα. Ο ίκτερος που εμφανίζεται στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, πιθανόν να οφείλεται σε ενδοηπατική χολόσταση, ως αποτέλεσμα της δράσης αναισθητικών (αλοθάνη) και άλλων φαρμάκων, της διεγχειρητικής υπότασης και άλλων παραγόντων κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ο ίκτερος που εμφανίζεται μετά από ογκολογική επέμβαση, ίσως σηματοδοτεί την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων. Η κατάχρηση αλκοολούχων ποτών και συμπτώματα όπως ανορεξία, πρωινή ναυτία, διάρροια, ήπιος πυρετός και ήπιο άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, αποτελούν ύποπτα στοιχεία για αλκοολική ηπατική νόσο. Η διαπίστωση προοδευτικής επιβάρυνσης της γενικής κατάστασης του ασθενή και η απώλεια βάρους, στρέφουν τη σκέψη προς την κατεύθυνση υποκείμενου καρκίνου.

Η έναρξη και η πορεία του ικτέρου είναι πολύ σημαντική. Προηγηθέντα συμπτώματα ναυτίας και ανορεξίας, μαζί με ταχεία επιδείνωση του ικτέρου θέτουν την υποψία ιογενούς ηπατίτιδας ή φαρμακευτικού ικτέρου. Η βραδεία εξέλιξη του ικτέρου με συνοδό αίσθημα βασανιστικού κνησμού, είναι ενδεικτικά του χολοστατικού ικτέρου. Η συνύπαρξη πυρετού με ρίγος χαρακτηρίζει τη χολαγγειίτιδα. Η υπέρχρωση των ούρων και ο αποχρωματισμός

των κοπράνων είναι ενδεικτικά της ύπαρξης χολοστατικού ικτέρου. Σε αιμολυτικό ίκτερο τα κόπρανα είναι εντόνως χρωματισμένα. Ο ασθενής με ηπατοκυτταρικό ίκτερο αισθάνεται γενική κακουχία, ενώ στη χολόσταση, η μόνη ενόχληση μπορεί να είναι ο ίκτερος. Η αιμόλυση συνδέεται με ήπιο παρατεταμένο ίκτερο. Ο ίκτερος εξαιτίας ηπατικής κίρρωσης, είναι συνήθως ήπιος και συνοδεύεται από έντονα χρωματισμένα κόπρανα, αν και η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα εκδηλώνεται με βαθύ ίκτερο και αποχρωματισμό των κοπράνων. Ο κωλικός των χοληφόρων μπορεί να είναι διαλείπων ή να διαρκεί μερικές ώρες. Η επιγαστραλγία και το οσφυϊκό άλγος υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα ή καρκίνο του παγκρέατος, ενώ και στη χοληδοχολιθίαση δύναται το άλγος να αντανακλά στην οσφύ.[2]

Η κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση ακολουθεί τη λήψη του ιστορικού και έρχεται να τη συμπληρώσει. Η παρουσία σημείου αναιμίας είναι ένα από τα στοιχεία που πρέπει να εκτιμηθεί και υποδηλώνει αιμολυτικές καταστάσεις, κακοήθεια ή κίρρωση. Ο αιμολυτικός ίκτερος προκαλεί ελαφρά κίτρινη χρώση του δέρματος. Ο ηπατοκυτταρικός ίκτερος προσδίδει στο δέρμα χροιά πορτοκαλιού, ενώ ο παρατεταμένος αποφρακτικός ίκτερος δημιουργεί πρασινωπή χροιά.[2]

Η παχύσαρκη μέσης ηλικίας ασθενής είναι πιθανό να πάσχει από ίκτερο λιθιασικής αιτιολογίας. Η κυρτωμένη καθιστή στάση του ασθενή είναι ενδεικτική της παγκρεατίτιδας ή του καρκίνου του παγκρέτος. Ο ασθενής εξετάζεται και για πρωτοπαθείς όγκους, όπως όγκους των μαστών, του θυρεοειδή, του ορθού, κ.λ.π.[2]

Ήπιες διαταραχές της νοημοσύνης και της προσωπικότητας, σύγχυση, λήθαργος και πτερυγοειδής τρόμος αποτελούν τις νευρολογικές επιπλοκές των ηπατοκυτταρικών νόσων. Η κακοσμία του στόματος είναι αποτέλεσμα ηπατικής ανεπάρκειας.[2]

Δερματικές εκδηλώσεις της κίρρωσης αποτελούν οι τηλεαγγειεκτασίες, οι αραχνοειδείς σπίλοι, το παλαμιαίο ερύθημα, τα λευκάζοντα νύχια, έλλειψη ή μείωση της τρίχωσης του εφηβαίου και οι πορφυρικές κηλίδες. Οι πορφυρικές κηλίδες στις κνήμες,στις μασχάλες και στα αντιβράχια παρατηρούνται και στην θρομβοκυττοπενία. Αιματώματα και εκχυμώσεις μπορούν να αποτελούν ενδείξεις διαταραχής της πυκτικότητας του αίματος. Σε χρόνια χολόσταση, παρατηρούνται δερματικές εκδορές, μελανή χρώση του δέρματος, ξανθελάσματα και υπερκεράτωση. Μελανή χρώση του δέρματος και έλκη εμφανίζονται σε μερικές μορφές συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας.[2]

Οίδημα εμφανιζόμενο στα κάτω άκρα μπορεί να αποτελεί σημείο κίρρωσης ή απόφραξης της κάτω κοίλης φλέβας από νεοεξεργασία. Η πολλαπλή φλεβική θρόμβωση υποδηλώνει καρκίνο του παγκρέατος. Η παρουσία διατεταμένων περιομφαλικών φλεβών, η γυναικομαστία, η ατροφία των όρχεων, η διόγκωση των παρωτίδων, η μυϊκή ατροφία και η πληκτροδακτυλία είναι άλλα πιθανά στίγματα της ηπατικής κίρρωσης. Η παρουσία ασκιτικού υγρού πιθανόν να οφείλεται σε κίρρωση του ήπατος ή σε κακοήθη νόσο. Η ύπαρξη μεγάλου και μακροζωδούς ήπατος πιθανολογεί την παρουσία πρωτοπαθούς ή μεταστατικού καρκινώματος του ήπατος. Το κιρρωτικό ήπαρ είναι μικρό ή διογκωμένο με σκληρό χείλος και οζώδη επιφάνεια. Η ευαισθησία κατά την ψηλάφηση του ήπατος συνοδεύει την ηπατίτιδα, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη χολαγγειίτιδα και σε ορισμένες περιπτώσεις τα κακοήθη νεοπλάσματα. Στην οξεία αλκοολική ηπατίτιδα και στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι δυνατό, να παρατηρηθεί αρτηριακό φύσημα στην θέση του ήπατος. Η επώδυνος χοληδόχος κύστη με θετικό σημείο Murphy πιθανολογεί τη χοληδοχολιθίαση ή τη χολοκυστίτιδα ως αιτία του ικτέρου. Η ψηλαφητή και ανώδυνος χοληδόχος κύστη σε ικτερικούς ασθενείς (σύνδρομο Courvoisier) είναι ενδεικτική ύπαρξης καρκίνου του παγκρέατος, του φύματος του Vater ή του χοληδόχου πόρου. Τέλος, η σπληνομεγαλία μπορεί να διαπιστωθεί σε περιπτώσεις πυλαίας υπέρτασης, όπως στην κίρρωση του ήπατος, καθώς και σε αιμολυτικές καταστάσεις.[2]

Ο εργαστηριακός έλεγχος

Αιματολογικός έλεγχος

Αναιμία παρατηρείται κυρίως σε αιμολυτικές καταστάσεις και σε κακοήθεις νόσους, ιδιαίτερα στον καρκίνο του παγκρέατος και του φήματος του Vater. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες υπάρχει υποψία αιμόλυσης, οι εξέτασεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) στο αίμα, τη μικροσκοπική εξέταση δείγματος αίματος, το τεστ Coombs και την εξέταση δείγματος οστικού μυελού.

Φυσιολογικός συνολικός αριθμός λευκοκυττάρων με σχετική λεμφοκυττάρωση υποδηλώνει ηπατοκυτταρικό ίκτερο. Λευκοκυττάρωση πολυμορφοπυρηνικού τύπου παρατηρείται σε περιπτώσεις αλκοολικής ή ιογενούς ηπατίτιδας, οξείας χολοκυστίτιδας, χολαγγειίτιδας και οξείας παγκρεατίτιδας. Λευκοκυττάρωση, επίσης, παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με κακοήθη νόσο.

Επί διαπίστωσης παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης, ωφέλιμο χειρισμό αποτελεί η παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ για τρεις ημέρες. Σε περιπτώσεις χολόστασης, ο χρόνος επανέρχεται στο φυσιολογικό, ενώ σε περιπτώσεις ηπατοκυτταρικής βλάβης παρατηρείται μικρή μόνο ανταπόκριση.[2,10]

Βιοχημικός έλεγχος

Οι ευρύτερα γνωστές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της χολερυθρίνης στον ορό του αίματος είναι η μέθοδος αντίδρασης του van den Bergh και αυτή της υψηλής απόδοσης υδατικής χρωματογραφίας (high performance liquid chromatography, HPLC).

Στην αντίδραση του van den Bergh, οι χολοχρωστικές υφίστανται την ένωση με ομάδα αζώτου παρουσία σουλφανιλικού οξέος και τα έγχρωμα προϊόντα μετρώνται χρωματομετρικώς. Εάν η αντίδραση λάβει χώρα σε υδατικό περιβάλλον, αντιδρά μόνον η υδατοδιαλυτή συζευγμένη (γλυκουρονική) χολερυθρίνη και δίνει τη λεγόμενη άμεση αντίδραση του van den Bergh (άμεση χολερυθρίνη). Εάν η αντίδραση λάβει χώρα σε περιβάλλον μεθανόλης, αντιδρούν τόσο η συζευγμένη όσο και η μη-συζευγμένη χολερυθρίνη δίνοντας το επίπεδο της ολικής χολερυθρίνης. Η ολική χολερυθρίνη μείον την άμεση, μας δίνει το μέτρο της έμμεσης χολερυθρίνης που αντιστοιχεί στη μη-συζευγμένη χολερυθρίνη. Η αντίδραση του van den Bergh δεν αποτελεί ιδιαίτερα ακριβή μέθοδο καθορισμού των κλασμάτων της χολερυθρίνης στο αίμα. Εάν η αντίδραση παραταθεί πέραν του ενός λεπτού, μέρος της μη-συζευγμένης χολερυθρίνης αντιδρά στο υδατικό περιβάλλον.

Η πιο ακριβής μέθοδος μέτρησης της χολερυθρίνης στα διάφορα βιολογικά υγρά περιλαμβάνει τη δημιουργία μεθυλικών εστέρων της χολερυθρίνης, καθώς επίσης και μέτρηση των προϊόντων αυτών, με τη μέθοδο της υψηλής απόδοσης υδατικής χρωματογραφίας. Με τη μέθοδο αυτή, έχει διαπιστωθεί ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η χολερυθρίνη του ορού του αίματος αποτελείται κατά το 96% περίπου από τη μη-συζευγμένη μορφή, ενώ η συζευγμένη χολερυθρίνη αποτελεί το υπόλοιπο 4%.

Το επίπεδο της χολερυθρίνης επιβεβαιώνει την ύπαρξη ικτέρου, δείχνει τη βαρύτητα του και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της πορείας του. Ο καθορισμός των κλασμάτων της χολερυθρίνης μας βοηθά στην διάκριση των καταστάσεων που συνοδεύονται κυρίως από υπερχολερυθριναιμία μη-συζευγμένης μορφής, από τις καταστάσεις στις οποίες επικρατεί η συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία. Εν τούτοις, στους

περισσότερους ασθενείς με χολόσταση, ο καθορισμός των κλασμάτων δεν δύναται να διακρίνει την ηπατοκυτταρική βλάβη από την απόφραξη των χοληφόρων.

Χρήσιμη εργαστηριακή εξέταση προς την κατεύθυνση της εκτίμησης της υποκείμενης νόσου ικτερικού ασθενή είναι ο έλεγχος των ούρων για την παρουσία χολερυθρίνης και ουροχολινογόνου. Χολερυθρινουρία παρατηρείται σε καταστάσεις οι οποίες διαταράσσουν την απέκκριση της χολερυθρίνης και στις οποίες υπερέχει η παρουσία συζευγμένης χολερυθρίνης. Η απουσία ουροχολινογόνου πιθανολογεί την ύπαρξη πλήρους απόφραξης του χοληδόχου πόρου, ενώ η παρουσία αυτού και η απουσία χολερυθρίνης υποτηρίζουν τη διάγνωση του αιμολυτικού ικτέρου. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης αύξησης στο αίμα της συζευγμένης χολερυθρίνης, προκαλείται μη αναστρέψιμη σύνδεση με λευκωματίνη. Αποτέλεσμα αυτής, είναι η μη απέκκριση της χολερυθρίνης από τα ούρα και η παραμονή της στην κυκλοφορία για διάρκεια ανάλογη του χρόνου ημίσεως ζωής λευκωματίνης, η οποία υπολογίζεται σε δύο έως τρεις εβδομάδες. Το γεγονός αυτό εξηγεί την παράταση της υπερχολερυθριναιμίας και μετά την άρση του αιτίου της.

Η αλκαλική φωσφατάση και η γλουταμύλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT) βρίσκονται στη μεμβράνη των χολικών πόρων. Η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT δεν οφείλεται στη μειωμένη ηπατική απέκκριση της χολερυθρίνης, αλλά στην αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση των ενζύμων στην κυκλοφορία, που προκαλεί η δράση των χολικών οξέων. Αύξηση του επιπέδου της αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα παραπάνω από τρεις φορές της φυσιολογικής τιμής είναι ενδεικτική για απόφραξη των χοληφόρων, όταν δεν υπάρχει οστική νόσος ή εγκυμοσύνη. Μπορεί να μετρηθεί και η γ-GT, η οποία αυξάνεται σε χολική απόφραξη, αλλά όχι σε οστική νόσο και στην εγκυμοσύνη. Η γ-GT αυξάνεται και σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοολούχων ποτών. Υψηλές τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης παρατηρούνται και σε μη-χολική κίρρωση.

Οι τρανσαμινάσες (ASAT και ALAT) βρίσκονται στο πρωτόπλασμα του ηπατοκυττάρου και τα επίπεδα τους αυξάνονται σε περίπτωση ηπατοκυτταρικής βλάβης. Στην ηπατική νόσο το επίπεδο της ALAT είναι υψηλότερο από αυτό της ASAT, εκτός εάν υπάρχει νέκρωση των ηπατοκυττάρων. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών είναι πολύ αυξημένα στην ηπατίτιδα και μερικές φορές στη χολαγγειίτιδα. Μεγάλες συγκεντρώσεις της ASAT βρίσκονται επίσης στο μυοκάρδιο και σε άλλους μυς. Η φυσιολογική τιμή της κρεατίνη-κινάσης αποκλείει την μυο(καρδιο)πάθεια. Οι τρανσαμινάσες βρίσκονται σε χαμηλή συγκέντρωση στο πάγκρεας, στα νεφρά και στα ερυθροκύτταρα.

Η απουσία αυξημένων τιμών των ηπατικών ενζύμων σε ικτερικούς ασθενείς παρατηρείται σε κατάσταση αιμόλυσης, σε περίπτωση μη αποτελεσματικής αιμοποίησης ή σε καταστάσεις οι οποίες διαταράσσουν την ηπατική πρόσληψη και σύζευξη της χολορυθρίνης, όπως το σύνδρομο Gilbert.

Σε περιπτώσεις ικτέρου μικρής διαρκείας τα επίπεδα της λευκωματίνης και των σφαιρινών δεν επηρεάζονται. Σε χρόνιο ηπατοκυτταρικό ίκτερο το επίπεδο της λευκωματίνης είναι χαμηλό και τα επίπεδα των σφαιρινών αυξάνονται. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών σε χολοστατικό ίκτερο δείχνει αύξηση των α_2- και β-σφαιρινών, ενώ σε ηπατοκυτταρικό ίκτερο παρατηρείται αυξημένη γ-σφαιρίνη.

Η αυξημένη αμυλάση του αίματος και των ούρων σε ικτερικούς ασθενείς είναι ενδεικτική παγκρεατίτιδας ή καρκίνου του παγκρέατος.

Σε περιπτώσεις ικτέρου με υποψία μεταβολικών νοσημάτων ενδείκνυται ο έλεγχος αίματος ή ιστού για τυχόν έλλειψης ενζύμων. Στην νόσο του Wilson παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα σερουλοπλασμίνης και αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερου χαλκού στο αίμα, καθώς και αυξημένη απέκκριση του χαλκού στα ούρα. Σε ασθενείς με αιμοχρωματώση, τα επίπεδα του σιδήρου και της φεριτίνης στο αίμα, καθώς και ο κορεσμός της τρανσφερίνης είναι αυξημένα. Η αυξημένη συγκέντρωση της πρωτοπορφυρίνης στα ερυθροκύτταρα παρατηρείται σε πρωτοπορφυρία.

Η συνπροπορφυρίνη απεκκρίνεται στα ούρα με μορφή δύο ισομερών. Σε φυσιολογικές καταστάσεις το 30% της συνπροπορφυρίνης απεκκρίνεται στα ούρα στη μορφή του ισομερούς I, ενώ στο σύνδρομο Dubin-Johnson αυτό το ποσοστό ξεπερνά το 80%. Στο σύνδρομο Rotor και σε χολοστατικές καταστάσεις αυτή η αναλογία είναι λιγότερο αυξημένη. Η συνολική νεφρική απέκκριση της συνπροπορφυρίνης είναι φυσιολογική στο σύνδρομο Dubin-Johnson, ενώ είναι σημαντικά αυξημένη στο σύνδρομο Rotor και σε χολοστατικές καταστάσεις.[2,10]

Άλλες εξετάσεις αίματος και δοκιμασίες

Επί υποψίας ηπατίτιδας, χρήσιμες αποδεικνύονται οι ειδικές ορολογικές εξετάσεις οι οποίες είναι θετικές επί ιογενούς ηπατίτιδας. Οι συνηθέστεροι ιοί που προκαλούν ηπατίτιδα

είναι ο ιός της ηπατίτιδας A, ο ιός της ηπατίτιδας B, ο μεγαλοκυτταρικός ιός και ο ιός του Epstein-Barr.

Η αύξηση στο αίμα των ογκοσχετιζομένων αντιγόνων, όπως το AFP, το CEA, το Ca 125 και το Ca 19-9, κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη προς μία υποκείμενη κακοήθεια (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνο του πεπτικού σωλήνα, του παγκρέατος, των ωοθηκών, κ.λ.π.). Τα επίπεδά τους δύναται να είναι αυξημένα τόσο σε ασθενείς με διάχυτη ηπατοκυτταρική νόσο (π.χ. κίρρωση), όσο και σε άλλες καλοήθεις νόσους.

Σε σηπτικές καταστάσεις και σε λοίμωξη των χοληφόρων μπορούν να είναι θετικές οι καλλιέργειες αίματος, ούρων και άλλου υλικού.

Όταν υπάρχει δυσχέρεια στην διάκριση μεταξύ του ηπατοκυτταρικού και του αποφρακτικού ικτέρου, μπορεί να βοηθήσει η δοκιμασία της πρεδνιζολόνης. Σημαντική ελάττωση του επιπέδου της χολερυθρίνης μετά από ημερησία χορήγηση 30 mg πρεδνιζολόνης για πέντε ημέρες, είναι ενδεικτική για ηπατοκυτταρική αιτιολογία του ικτέρου, ενώ στον αποφρακτικό ίκτερο η ελάττωση αυτή είναι ελάχιστη. Ο μηχανισμός της δράσης της πρεδνιζολόνης είναι άγνωστος.

Ειδικές δοκιμασίες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του συνδρόμου Gilbert αποτελούν η αύξηση της χολερυθρίνης επί ασιτίας (διαίτα 400 θερμίδων), η υποχώρηση του ικτέρου μετά τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης πού προκαλεί διέγερση της γλυκουρονικής τρανσφεράσης, καθώς και η αύξηση της χολερυθρίνης μετά από ενδοφλέβια έγχυση νικοτινικού οξέος, το οποίο αυξάνει την ωσμωτική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων. Ο ίκτερος σε ασθενείς με σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου II, ανταποκρίνεται επίσης στη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης, ενώ σε ασθενείς με το σύνδρομο Crigler-Najjar τύπου I δεν υπάρχει βελτίωση.

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, 45 λεπτά μετά από την ενδοφλέβια έγχυση βρωμοσουλφοφθαλείνης (BSP) ανιχνεύεται μόνο το 5% της BSP στο αίμα, ενώ εξαφανίζεται τελείως έπειτα από 60 έως 90 λεπτά. Σε ασθενείς με το σύνδρομο Dubin-Johnson το επίπεδο της BSP είναι ελάχιστα αυξημένο στα 45 λεπτά και παρατηρείται μία χαρακτηριστική δεύτερη αύξηση στα 90 λεπτά, η οποία υπερβαίνει την πρώτη. Αντιθέτως, στο σύνδρομο Rotor υπάρχει πάντα σημαντική αύξηση στα 45 λεπτά, ενώ απουσιάζει η δεύτερη αύξηση.

Ο ανοσολογικός έλεγχος ενδείκνυται στην υποψία πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, λυκοειδούς ηπατίτιδας και μερικών αλλών μορφών χρόνιας ηπατίτιδας. Ο γεννητικός έλεγχος δύναται να βοηθήσει σε μερικά μεταβολικά νοσήματα.[2,10]

Ο απεικονιστικός έλεγχος του ικτέρου

Η διερεύνηση του ικτέρου είναι πολυδύναμη διαδικασία, όπου συχνά απαιτούνται, εκτός από τα κλινικά στοιχεία και το βασικό εργαστηριακό έλεγχο, απεικονιστικές τεχνικές ώστε να καθορισθεί η αιτία του ικτέρου. Ως γνωστό, οι απεικονιστικές εξετάσεις παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη διερεύνηση της αιτίας του αποφρακτικού ικτέρου. Αν και η διάγνωση των διαχύτων ηπατοκυτταρικών νοσημάτων γίνεται συνήθως με εξετάσεις αίματος και λήψη βιοψίας, οι απεικονιστικές εξετάσεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Με τις απεικονιστικές τεχνικές μπορούμε να αποκλείσουμε την εξωηπατική χολική απόφραξη και τις εστιακές ηπατικές βλάβες. Με την πρόοδο της απεικονιστικής τεχνολογίας παρατηρούνται τώρα και ειδικά ευρήματα σε πολλές διάχυτες ηπατικές παθήσεις. Ποιές εξετάσεις θα χρησιμοποιηθούν εξαρτάται εν μέρει από την τοπική διαθεσιμότητα και εμπειρία. Η ανάπτυξη καινούργιων απεικονιστικών μεθόδων, ειδικώς της μαγνητικής τομογραφίας και του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος, όπως επίσης και η βελτίωση μερικών παλαιότερων τεχνικών, όπως της αξονικής τομογραφίας, του υπερηχογραφήματος και της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειο-παγκρεατογραφίας (ERCP), έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική πρόοδο στην απεικονιστική διερεύνηση του ικτέρου.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος (US)

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος κατέχει θέση μεγίστης σημασίας στην απεικόνηση του ηπατοχολικού συστήματος και του παγκρέατος. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, περιλαμβανομένων του real-time, high resolution υπερηχογραφήματος και των τεχνικών duplex και εγχρώμου Doppler, επιτυγχάνονται γρήγορα και ακριβή αποτελέσματα. Πλεονεκτήματα αυτής της εξέτασης, εκτός από την ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια, είναι η έλλειψη της ακτινοβολίας, το χαμηλό κόστος και η δυνατότητα της κατευθυνόμενης λήψης βιοψίας. Λόγω απουσίας της ακτινοβολίας και της μη χρήσης σκιαγραφικών ουσιών, δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Την αξία του υπερηχογραφήματος περιορίζουν η απαιτούμενη εμπειρία του εξεταστή, η κακή ποιότητα επί παχυσαρκίας και η κακή ποιότητα επί

παρουσίας διατεταμένων εντερικών ελίκων. Η εξέταση του χολικού συστήματος περιλαμβάνει το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη, τα ενδοηπατικά χοληφόρα, τον κοινό ηπατικό, τον κυστικό και το χοληδόχο πόρο και την κεφαλή του παγκρέατος.

Οι πρωτοπαθείς και οι μεταστατικοί όγκοι μπορούν να προκαλέσουν εστιακή διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων. Αρχικώς, ο ασθενής δεν θα παρουσιάσει ίκτερο επειδή η λειτουργικότητα του υπόλοιπου ηπατοχολικού συστήματος είναι ικανή να μεταβολίζει και να εκκρίνει ακόμα πλήρως την χολερυθρίνη. *Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα* παρουσιάζεται με πολλές διαφορετικές μορφές. Λόγω του χαμηλού κόστους του, το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται ως screening εξέταση μαζί με την μέτρηση της α-FP, με ακρίβεια της τάξεως του 95%. *Οι ηπατικές μεταστάσεις* μπορούν να εμφανιστούν ως υπερ-, υπο- και άνηχες καθώς και ως εστίες μεικτής ηχογένειας. Μερικές μεταστάσεις παρουσιάζουν μία υπόηχη άλω, που είναι το αποτέλεσμα πιέσης του υγιούς παρεγχύματος από την βλάβη. *Τα λεμφώματα* του ήπατος παρουσιάζονται συνήθως ως υπόηχες μάζες με ασαφή όρια.[11-13]

Διάχυτες ηπατικές παθήσεις είναι *η ηπατίτις*, η λιπώδης διήθηση, η ίνωση και η κίρρωση. Η ηπατομεγαλία και η μειωμένη ηχογένεια του ήπατος με σχετικώς αυξημένη ηχογένεια πέριξ της πυλαίας φλέβας μπορούν να ανευρεθούν στην οξεία ηπατίτιδα. Αντιστοίχως, στην χρόνια ηπατίτιδα παρατηρείται αυξημένη ηχογένεια του παρεγχύματος με μειωμένη ηχογένεια πέριξ των στοιχείων της πυλαίας φλέβας.[11-13]

Η διάχυτη λιπώδης διήθηση του ήπατος προκαλεί διάχυτη αυξημένη ηχογένεια του παρεγχύματος με λεία υφή του, μείωση του αριθμού των ηπατικών αγγείων που απεικονίζονται και ηπατομεγαλία. Η οζώδης λιπώδης διήθηση είναι δυνατόν να μην είναι διακριτή από άλλες υπόηχες εστιακές βλάβες όπως οι ηπατικές μεταστάσεις. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Η *ίνωση* του ήπατος δεν συνοδεύεται από σημαντική αλλαγή της ηχογένειας, ενώ η υφή του παραμένει λεία. Η θετική διαγνωστική ακρίβεια του υπερηχογραφήματος στη λιπώδη διήθηση και ίνωση του ήπατος κυμαίνεται από 67% έως 100%. Το ποσοστό για την αρνητική διαγνωστική ακρίβεια κυμαίνεται από 59% έως 94%. Στην *κίρρωση* του ήπατος παρατηρούνται κανονική ή ελάχιστα αυξημένη ηχογένεια του παρεγχύματος, οζώδης υφή, μείωση του αριθμού των ηπατικών αγγείων που απεικονίζονται, ευρήματα πυλαίας υπέρτασης, καθώς και αναγεννητικά οζίδια. Στην διάγνωση της κίρρωσης έχουν επινοηθεί ως βοηθήματα μερικοί δείκτες. Όταν η διαίρεση της εγκάρσιας διάστασης του κερκοφόρου λοβού διά της εγκάρσιας διάστασης του δεξιού λοβού ξεπερνά το 0.65, η διάγνωση της

κίρρωσης είναι σωστή στο 96% των περιπτώσεων. Όμως, η ειδικότητα του λόγου αυτού είναι μόνο 43%. Η διαίρεση της επιμήκους διάτασης του δεξιού λοβού προς αυτή του αριστερού δεν πρέπει να ξεπερνά το 1.30. Αυτός ο λόγος έχει μεγαλύτερη ειδικότητα (100%), αλλά η ευαισθησία του είναι μικρότερη (74%). Η τελική διάγνωση των διάχυτων ηπατικών νοσημάτων επιβεβαιώνεται μετά από τη βιοψία του ήπατος.[11-13]

Το εύρημα το οποίο κυρίως αξιολογείται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του χολικού συστήματος, είναι η διάταση των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων, η οποία όμως αποτελεί έμμεσο δείκτη της απόφραξης των χοληφόρων. Συνήθως, το εύρος του χοληδόχου πόρου θεωρείται παθολογικό όταν ξεπερνά τα 6-8 mm. Μετά από επέμβαση στα χοληφόρα, το όριο του εύρους είναι τα 10 mm. Η διεύρυνση των χοληφόρων μπορεί να απουσιάζει, σε περιπτώσεις πρώιμης, ατελούς και διαλείπουσας απόφραξης και σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Η ευαισθησία του υπερηχογραφικού ελέγχου στην διάγνωση της χολικής απόφραξης κυμαίνεται από 68% έως 99%, ενώ η ειδικότητα από 75% έως 100%.[14]

Με τον υπερηχογραφικό έλεγχο αναγνωρίζονται τέσσερα ανατομικά επίπεδα της απόφραξης: α) απόφραξη εντός του παγκρέατος, β) άνωθεν του παγκρέατος, γ) στην πύλη του ήπατος, και δ) ενδοηπατικώς. Στο ύψος του παγκρέατος η πιο συχνή αιτία απόφραξης είναι ο καρκίνος του παγκρέατος και ακολουθούν η καλοήθης στένωση, η λιθίαση, η μεταστατική νόσος, η σκληρυντική χολαγγειίτις, το χολαγγειοκαρκίνωμα, και οι όγκοι του δωδεκαδακτύλου και του φύματος του Vater. Όταν υπάρχει περιφερική απόφραξη, παρατηρείται συχνά διάταση του παγκρεατικού πόρου (> 2mm). Οι υπερπαγκρεατικές αιτίες περιλαμβάνουν το χολαγγειοκαρκίνωμα, το καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης, την σκληρυντική χολαγγειίτιδα και τη μεταστατική νόσο. Πιο σπάνια, η απόφραξη προκαλείται από καλοήθεις αιτίες, όπως η καλοήθης στένωση, η λιθίαση, η χολοκυστίτιδα, και το σύνδρομο του Mirizzi. Στην πύλη του ήπατος, η συχνότερη αιτία απόφραξης είναι το χολαγγειοκαρκίνωμα, και ακολουθούν η μεταστατική νόσος, η σκληρυντική χολαγγειίτις και η χολολιθίαση. Ορισμένες φορές, όταν έχουμε ενδοηπατική τμηματική απόφραξη είναι δυνατόν να απεικονιστούν εστιακές περιοχές με διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων. Άλλες αιτίες απόφράξης σε αυτό το επίπεδο είναι το χολαγγειοκαρκίνωμα, καλοήθεις και κακοήθεις ενδοηπατικοί όγκοι και λίθοι.[14]

Η παρουσία λίθων στη χοληδόχο κύστη κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, αποτελεί βάσιμη υποψία λιθιασικής αιτιολογίας της απόφραξης. Το υπερηχογράφημα είναι ικανό να

δείξει την λιθίαση της χοληδόχου κύστης σε ποσοστό περίπου 95% των περιπτώσεων.[14,15] Η υπερηχογραφική τεκμηρίωση *χολολίθων* απαιτεί την ικανποίηση συνθήκων: α) ηχοανακλαστικές εστίες, β) ηχητική σκιά, γ) κινητικότητα. Όταν υπάρχουν αυτά τα τρία κριτήρια η ακρίβεια στη διάγνωση της χολολιθιάσης είναι 100%.[38] Όταν οι λίθοι δεν έχουν ηχητική σκιά, η διαγνωστική ακρίβεια είναι μόνο 80%, ενώ όταν οι λίθοι συνοδεύονται από ηχητική σκιά, η διαγνωστική ακρίβεια ξεπερνά το 99%.[15] Απόφραξη του κυστικού ή του χοληδόχου πόρου μπορεί να δημουργήσει διάταση της χοληδόχου κύστης. Όταν παρατηρείται διάταση της χοληδόχου κύστης και του χοληδόχου πόρου υπάρχει σοβαρή υποψία κακοήθειας του χοληδόχου πόρου ή του παγκρέατος (χοληδόχος κύστη του Courvoisier). *Η οξεία χολοκυστίτιδα* μπορεί να είναι η αιτία αποφρακτικού ικτέρου. Υπερηχογραφικά ευρήματα είναι η χολολιθίαση, η πάχυνση του τοιχώματος της κύστης, το υπερηχογραφικό σημείο Murphy και οι περικυστικές υπόηχες περιοχές. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην διάγνωση της οξείας χολοκυστίτιδας είναι 94%, ενώ η ειδικότητα 85%.[14]

Αναφέρεται ότι με τον υπερηχογραφικό έλεγχο απεικονίζεται *η χοληδοχολιθίαση* σε ποσοστό από 13% έως 80%.[16,17] Σε ποσοστό 25-35% των ασθενών, με χοληδοχολιθίαση ο χοληδόχος πόρος δεν είναι διατεταμένος με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η υπερηχογραφική ανίχνευση του λίθου επειδή δεν περιβάλλεται από χολή.[38,59] Συχνά, αυτοί οι λίθοι δεν αφήνουν ηχητική σκιά. Η ακρίβεια του θετικού αποτελέσματος είναι 83% και του αρνητικού 92%.[14]

Η υπερηχογραφική διάγνωση της *σκληρυντικής χολαγγειίτιδας* είναι δύσκολη, εκτός εάν υπάρχει διάταση των χοληφόρων. Εστιακή πάχυνση των τοιχωμάτων των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων δύσκολα αναδεικνύεται. Η χολαγγειογραφία παραμένει η καλύτερη μέθοδος ανίχνευσης, αλλά ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπόρει να χρησιμοποιηθεί ως μέσο επανεξέτασης και απεικόνισης των επιπλοκών της, όπως είναι τα ηπατικά αποστήματα και το χολαγγειοκαρκίνωμα.[14,18] Στην *οξεία χολαγγειίτιδα* έχουμε διάταση και πάχυνση του τοιχώματος των χοληφόρων σε ασθενείς με κλινική εικόνα σήψης.[14]

Το καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης ανιχνεύεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο σε ποσοστό 34-82% των περιπτώσεων, το ποσοστό δε αυτό εξαρτάται από το μέγεθος και το στάδιό του.[14,19-23] Τα συχνότερα ευρήματα είναι μάζα εντός της κύστης, η οποία μπορεί να διηθεί στους πέριξ ιστούς, και εστιακή ή γενικευμένη πάχυνση του τοιχώματός.[14]

Τμηματική ή κεντρική διάταση των χοληφόρων, χωρίς την ανάδειξη μάζας και εξωηπατικής διάτασης, είναι υπερηχογραφικό εύρημα ύποπτο για *χολαγγειοκαρκίνωμα*. Άλλο εύρημα που οδηγεί στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος, είναι η απότομη διακοπή της διάτασης των εξωηπατικών χοληφόρων σε απουσία χολολιθίασης. Συνήθως, ο όγκος παρουσιάζει σχεδόν παρόμοια ηχογένεια με το ηπατικό παρέγχυμα, έτσι ώστε να ανευρίσκεται δύσκολα. Γενικώς, η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος είναι χαμηλή.[14,24] Εν τούτοις έμπειροι ακτινολόγοι απεικονίζουν τον όγκο σε ποσοστό 83-89% των περιπτώσεων.[25] Οι κ*αλοήθεις όγκοι των χοληφόρων* απεικονίζονται δύσκολα και αναγνωρίζονται συνήθως ως μικρές πολυποειδείς μάζες.[14]

Το καρκίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος απεικονίζεται συνήθως ως συμπαγής υπόηχη μάζα, η οποία συνοδεύεται από διάταση του χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου. Επίσης, είναι δυνατό να απεικονίζονται ασκίτης και ηπατικές μεταστάσεις. Η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην ανίχνευση αυτού του όγκου κυμαίνεται από 60% έως 98%. Ενώ η ειδικότητα της μεθόδου ξεπερνά το 90%.[25-29] Στην *χρόνια παγκρεατίτιδα* μπορούμε να έχουμε την ίδια υπερηχογραφική εικόνα και η διαφορική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη.[25] Όταν η *οξεία παγκρεατίτιδα* προκαλεί ίκτερο, στο υπερηχογράφημα παρατηρείται συνήθως αύξηση του μεγέθους του παγκρέατος με ασαφή όρια, αλλαγή της ηχογένειας, περιπαγκρεατική φλεγμονή και συλλογές, καθώς και διάταση των χοληφόρων. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι λιγότερο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης των *όγκων του δωδεκαδακτυλίου* και του *φήματος του Vater*.[25-27] Η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί να δείξει διάταση του χοληδόχου πόρου με πολυποειδή μάζα ή απότομο τέλος του χοληδόχου πόρου. Η διάγνωση τεκμηριώνεται συνήθως μετά από ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών.

Επίσης, οι υπερηχογραφικές τεχνικές duplex και Doppler, μαζί με την αγγειογραφία, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των αγγειακών νοσημάτων του ήπατος, τα οποία όμως συνήθως δεν προκαλούν ίκτερο.[11,12]

Η αξονική τομογραφία (CT)

Η αξονική τομογραφία δεν έχει τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν για το υπερηχογράφημα και επιπλέον, εμφανίζει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια. Άλλα πλεονεκτήματα της εξέτασης, αποτελούν η δυνατότητα διάκρισης ογκόμορφων εξεργασιών του ήπατος και ο έλεγχος του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, των λεμφαδένων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου και των πέριξ οργάνων. Επίσης, έχουμε τη

δυνατότητα λήψης κατευθυνόμενης βιοψίας. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η υψηλή δόση ακτινοβολίας καθώς και το υψηλό κόστος. Η διαγνωστική ακρίβεια της κλασσικής αξονικής τομογραφίας όσον αφορά στη διάκριση μεταξύ ενδοηπατικής και εξωηπατικής απόφραξης είναι 78-90%.[30,31] Αυξάνεται ακόμα περισσότερο με τη νέα τεχνική της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας διπλής φάσης με την οποία παίρνουμε λεπτομερότατες εικόνες κατά την αρτηριακή και πυλαία φάση μετα από τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας.[32] Ο Wyatt και ο Fishman [33] ανέφεραν ποσοστό 100% ακρίβειας στην ανεύρεση του ύψους της απόφραξης του χολικού συστήματος και ποσοστό 78% ακρίβειας στην ανεύρεση της αιτίας αυτής.

Η δυναμική μελέτη με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικής ουσίας αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης στην διάγνωση ηπατικών νόσων κατά 10-15%, συγκριτικώς με την απλή αξονική τομογραφία.[34] Η αξονική τομογραφία του ήπατος κατά την αρτηριογραφία και την πυλαιογραφία είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης *εστιακών ηπατικών βλαβών*. Η ευαισθησία της κυμαίνεται από 81% έως 95%, ενώ η ευαισθησία της συμβατικής αξονικής και της μαγνητικής τομογραφίας που είναι παρόμοιες, κυμαίνονται από 52% έως 73%.[34] Εστιακές βλάβες μικρότερες των 5-10 mm και μικρές επιφανειακές βλάβες συχνά δεν εντοπίζονται.[34]

Το ηπατοκαρκίνωμα απεικονίζεται στην Ασία συνήθως ως περιγεγραμμένη μάζα, ενώ στις δυτικές χώρες ως διάχυτη διηθητική μάζα σε έδαφος κιρρώσεως.[35] Η διάγνωση επιβεβαιώνεται μόνο μετά τη λήψη βιοψίας. Η ευαισθησία της δυναμικής αξονικής τομογραφίας στην ανίχνευση *ηπατικών μεταστάσεων* κυμαίνεται από 85% έως 90%, ενώ η ειδικότητα της ξεπερνά το 95%. Η ηπατικές μεταστάσεις που δεν απεικονίζονται είναι μικρότερες των 1-2 cm.[35] *Το ηπατικό λέμφωμα* δεν αναγνωρίζεται συνήθως με απεικονιστικές μέθοδους. Μόνο σε ασθενείς πάσχοντες από AIDS παρατηρούνται πολυεστιακά λεμφώματα στο ήπαρ, στο σπλήνα και στους νεφρούς.[35]

Η λιπώδης διήθηση του ήπατος μπορεί να είναι εστιακή, τμηματική ή διάχυτη. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ εστιακής ή τμηματικής λιπώδους διήθησης και εστιακών βλαβών, όπως οι δευτεροπαθείς εστίες, είναι συχνά πολύ δύσκολη και απατείται διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία. Τα χαρακτηριστικά ευρήματα *της κίρρωσης* είναι το οζιδιακό περίγραμμα του ήπατος, η οζιδιακή υφή του παρεγχύματος και η ατροφία του δεξιού με σχετική υπερτροφία του αριστερού και του κερκοφόρου λοβού. Ακτινολογικές ενδείξεις για πυλαία υπέρταση αποτελούν ο ασκίτης, η σπληνομεγαλία και οι συστηματικοί

κιρσοί. Στην καρδιακή κίρρωση παρατηρείται συμφορητική διόγκωση του ήπατος με μικροοζώδη υφή. Τα αναγεννητικά ηπατικά οζίδια σε μακροοζώδη κίρρωση απεικονίζονται στην δυναμική μελέτη ως ισόπυκνες εστίες με υπόπυκνη άλω, διαμέτρου 2 cm περίπου. Η διαφορική διάγνωση από άλλες εστιακές βλάβες μπορεί να είναι δύσκολη. *Η αιμοχρωμάτωση και η αιμοσιδήρωση* παρουσιάζουν διάχυτη αυξημένη πυκνότητα του ήπατος. Στην *ηπατίτιδα* παρατηρείται οιδηματώδες ήπαρ με αύξηση των ορίων του. Συχνά έχουμε και οίδημα του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως.[11,34-36]

Ο έλεγχος του χολικού συστήματος με την αξονική τομογραφία διερευνά τρία θέματα: α) την παρουσία απόφραξης του χολικού συστήματος, β) την αιτία της απόφραξης και γ) την έκταση της νόσου. Το διαγνωστικό σημείο της απόφραξης είναι η παρουσία διατεταμένων ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων. Στην αρχική πορεία της απόφραξης δεν υπάρχει διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων. Εστιακή διάταση των εξωηπατικών χοληφόρων χωρίς ή με σχετικά μικρή διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων παρατηρείται σε κύστεις του χοληδόχου πόρου. Οι καλοήθεις στενώσεις και τα μη-αποφραγμένα χοληφόρα έχουν ομαλή σταδιακή διάταση, σε αντίθεση με τις κακοήθεις αποφράξεις, οι οποίες δημουργούν απότομο τέλος της διάτασης. Το χολαγγειοκαρκίνωμα απεικονίζεται με εστιακή συγκεντρική ή έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος των εξωηπατικών χοληφόρων. Η σκληρυντική χολαγγειίτις παρουσιάζει διάχυτη έκκεντρη πάχυνση του τοιχώματος. Ένα σχετικά ειδικό εύρημα στην χολαγγειίτιδα είναι η διάχυτη συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος των χοληφόρων.[37]

Η απεικόνηση *του χολαγγειοκαρκινώματος* εξαρτάται από την εντόπιση του και από τη μορφολογία του. Το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα παρουσιάζει μη ειδική εικόνα στην αξονική τομογραφία και ξεχωρίζει δύσκολα από το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και από τις δευτεροπαθείς ηπατικές εντοπίσεις.[35,37] Στο εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, εκτός από την προαναφερόμενη διάταση και πάχυνση των χοληφόρων, παρατηρείται συχνά μάζα στο ύψος της απόφραξης. Όταν ο όγκος είναι μικρός μπορεί να μην είναι εμφανής στην εξέταση. Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος είναι περίπου 70%.[19,32,37] Συνήθως, *οι καλοήθεις όγκοι* των χοληφόρων είναι μικροί και δεν εντοπίζονται με μη-επεμβατικές ακτινολογικές τεχνικές.[37] Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση *του καρκινώματος της χοληδόχου κύστεως* κυμαίνεται από 40% έως 60%.[19-23] Κατά την εξέταση, είναι δυνατόν να

παρατηρηθεί πολυποειδής μάζα, εστιακή πάχυνση του τοιχώματος της κύστης ή διήθηση του ήπατος από μάζα της χοληδόχου.[37]

Η απόφραξη των χοληφόρων στην πύλη του ήπατος από *μεταστατική νόσο* και από προχωρημένους τοπικώς όγκους της περιοχής, απεικονίζεται ως μάζα η οποία πιέζει τον κοινό ηπατικό ή το χοληδόχο πόρο εκ των έξω και δημουργεί απότομο τέλος της διάτασής των χοληφόρων.[37]

Η αξονική τομογραφία απεικονίζει *τη λιθίαση της χοληδόχου κύστης* σε ποσοστό περίπου 80%.[15] Η αναφερόμενη ευαισθησία αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση της *χοληδοχολιθίασης* κυμαίνεται από 45% έως 90%.[16,37,38] Η χρήση λεπτών τομών βοηθά στη διαφορική διάγνωση από άλλες αιτίες απόφραξης, ιδιατέρως στην περιοχή της κεφαλής του παγκρέατος και του φύματος του Vater.[37]

Στην *οξεία χολαγγειίτιδα* παρατηρείται τις περισσότερες φορές, διάταση και διάχυτη συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων καθώς και αύξηση της πυκνότητας της χολής. Η έγχυση σκιαγραφικής ουσίας δίδει αυξημένη πυκνότητα του τοιχώματος των χοληφόρων. Στην οξεία ή μερική απόφραξη είναι δυνατόν να απουσιάζει η διάταση των χοληφόρων. Στην *σκληρυντική χολαγγειίτιδα* έχουμε πολυεστιακές στενώσεις και διατάσεις των ενδοηπατικών χοληφόρων. Οι διατάσεις αυτές είναι μικρές λόγω του σκληρυντικού χαρακτήρα της νόσου. Τα εξωηπατικά χοληφόρα εμφανίζουν ανώμαλη οζώδη συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος τους και στενώσεις του αυλού τους. Όταν διαπιστώνεται σημαντική διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων τίθεται η υποψία χολαγγειοκαρκινώματος, το οποίο αποτελεί επιπλοκή της νόσου. Το χολαγγειοκαρκίνωμα ως επιπλοκή της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας δύσκολα διευρευνάται με χολαγγειογραφία, λόγω των διάχυτων ανωμαλιών των χοληφόρων, έτσι ώστε η αξονική τομογραφία παίζει ένα σημαντικό ρόλο.[18,37]

Έως τώρα, η αξονική τομογραφία είναι η πιο ακριβής μέθοδος ανίχνευσης και σταδιοποίησης του καρκίνου του παγκρέατος.[29,32] Τα συχνότερα ευρήματα κατά την αξονική τομογραφία *του καρκινώματος της κεφαλής του παγκρέατος* περιλαμβάνουν μία εστιακή, υπόπυκνη μάζα του παγκρέατος με διάταση του παγκρεατικού πόρου και των χοληφόρων.[29,32,39] Εάν συνυπάρχει διήθηση των πέριξ ιστών ή των μεγάλων αγγείων, ασκίτης και ηπατικές μεταστάσεις το καρκίνωμα κρίνεται ως ανεγχείρητο.[29,40] Το σημείο του "διπλού πόρου" (double duct sign) είναι η διάταση του παγκρεατικού πόρου σε συνδυασμό με την διάταση του περιφερικού χοληδόχου πόρου και οφείλεται συνήθως σε

καρκίνωμα της κεφαλής του παγκρέατος ή του φύματος του Vater.[39] Η ακρίβεια της διάγνωσης του καρκινώματος του παγκρέατος με την αξονική τομογραφία κυμαίνεται από 70% έως 97%.[26,28,39,41,42] Η διαφορική διάγνωση μεταξύ καρκίνου του παγκρέατος και χρόνιας παγκρεατίτιδας παραμένει δύσκολη. Η ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας στη διάκριση αυτή αναφέρεται να είναι 53-77%.[43] Με διαδερμική υπό αξονική τομογραφία κατευθυνόμενη βιοψία είναι δυνατόν να παρθεί υλικό προς ιστολογική επιβεβαίωση. Η ευαισθησία της εξέτασης αυτής κυμαίνεται από 70% έως 90%.[26,40] Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση *του καρκινώματος του φύματος του Vater* είναι περίπου 60%.[26,27] Η τελική διάγνωση τεκμηριώνεται συνήθως μετά από ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών.

Η διάγνωση της *οξείας παγκρεατίτιδας* θεμελιώνεται συνήθως με βάση τα κλινικά ευρήματα. Κατά την αξονική τομογραφία παρατηρείται αύξηση του μεγέθους του παγκρέατος με ασαφή όρια, αλλαγές στην πυκνότητα και στην υφή του παρεγχύματος, περιπαγκρεατική φλεγμονή και περιπαγκρεατικές συλλογές, καθώς και διάταση των χοληφόρων, όταν η φλεγμονή προκαλεί πίεση εκ των έξω του χοληδόχου πόρου με αποφρακτικό ίκτερο.[40] Η ακτινολογική διάγνωση της *χρόνιας παγκρεατίτιδας* βασίζεται σε αλλαγές του παγκρεατικού πόρου και της μορφολογίας του παρεγχύματος, καθώς και σε ασβεστώσεις στους πόρους. Η χρόνια φλεγμονή με ίνωση είναι δυνατό να προκαλέσει στένωση του περιφερικού τμήματος του χοληδόχου πόρου με κεντρικότερη διάταση των χοληφόρων.[40]

Η μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία είναι μία καινούργια μεθοδος απεικόνισης του ηπατοχολικού συστήματος και του παγκρέατος. Μειονεκτήματα της αποτελούν το υψηλό της κόστος και η έλλειψη διαθεσιμότητας της. Τα πλεονεκτήματα της περιλαμβάνουν την υψηλή ακρίβεια και την απουσία της ακτινοβολίας. Ωστόσο, η τεχνική δεν είναι ακόμα τυποποιημένη.[44,45]

Η ακρίβεια της στην ανίχνευση των *δευτεροπαθών ηπατικών εντοπίσεων* υπερβαίνει ελάχιστα την ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας. Η απεικόνιση αυτών των βλαβών βελτιώνεται με την έγχυση ειδικών σκιαγραφικών ουσιών.[44,45]

Η *διάχυτη λιπώδης διήθηση* δεν απεικονίζεται ικανοποιητικά με τη μαγνητική τομογραφία. Σε περιπτώσεις που το υπερηχογράφημα και η αξονική τομογραφία αδυνατούν να διακρίνουν την *εστιακή λιπώδη διήθηση* και τα *αναγεννητικά οζίδια* στο κιρρωτικό ήπαρ

από άλλες εστιακές βλάβες, όπως είναι οι μεταστάσεις και οι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να συμβάλλει. Τα ευρήματα που παρατηρούνται σε άλλες διάχυτες παθήσεις του ήπατος, όπως *η κίρρωση και η ηπατίτιδα*, είναι παρόμοια με αυτά της αξονικής τομογραφίας. *Η αιμοχρωμάτωση και η αιμοσιδήρωση* παρουσιάζουν ειδικές εικόνες κατά τη μαγνητική τομογραφία, αναλόγως του βαθμού υπερφόρτωσης του παρεγχύματος με σίδηρο.[35,36,44]

Στις περιπτώσεις αποφρακτικού ικτέρου, χολαγγειίτιδας, χολαγγειοκαρκινώματος και κακοήθους πυλαίας λεμφαδενοπάθειας είναι δυνατόν να παρατηρείται διαφορητική περιπυλαία ένταση.[46] Η μαγνητική τομογραφία δύναται να παίξει ρόλο στην ανίχνευση και στη σταδιοποίηση του *καρκινώματος της χοληδόχου κύστης*.[44] Αντιθέτως, το *χολαγγειοκαρκίνωμα* δεν παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά.[24,44] Στις περισσότερες περιπτώσεις, *οι χολόλιθοι* δεν απεικονίζονται ικανοποιητικά στη μαγνητική τομογρφία . Η μαγνητική και η αξονική τομογραφία έχουν την ίδια ικανοποιητική ακρίβεια στην ανίχνευση και στη σταδιοποίηση των *καρκινωμάτων του παγκρέατος και του φύματος του Vater*.[28,29,39,41,44,47,48] Η μαγνητική τομογραφία δύναται να διακρίνει την *παγκρεατίτιδα* και την *χολοκυστίτιδα* από τα νεοπλάσματα αυτών των οργάνων καλύτερα από την αξονική τομογραφία. Με την ευρύτερη χρήση της θα καθοριστεί επακριβώς ο ρόλος της στη διερεύνηση του ικτερικού ασθενή.[49]

Η μαγνητική τομογραφική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP)

Η μαγνητική τομογραφική χολαγγειοπαγκρεατογραφία αποτελεί μία νέα, εύκολη και μη-επεμβατική μέθοδο χολαγγειοπαγκρεατογραφίας. Κατά την απεικόνιση χρησιμοποιείται η διαφοροποίηση του σήματος της ροής της χολής και του παγκρεατικού υγρού με το σήμα του στατικού υγρού.[50] Άλλα πλεονεκτήματα είναι η απουσία της ακτινοβολίας και της έγχυσης σκιαγραφικής ουσίας καθώς και η απουσία επιπλοκών. Μειονέκτημα της είναι το υψηλό κόστος της και η έλλειψη της διαθεσιμότητάς της. Αυτή η τεχνική επιτυγχάνει με την ίδια διαγνωστική ακρίβεια τη διάγνωση των παθήσεων του χολικού συστήματος και του παγκρέτος με την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία.[45,48,51-56] Ο κύριος σκοπός της είναι η διερεύνηση της απόφραξης του χοληδόχου πόρου. Η ακρίβεια της στην ανίχνευση της παρουσίας και του ύψους της απόφραξης είναι 85-100% και 91-100%, αντιστοίχως.[51] Πρόσφατες μελέτες, [52,756] έδειξαν ότι η ευαισθησία και η ειδικότητά της στη διάγνωση της χολοδοχολιθίασης ήταν 92% και 99-100%, αντιστοίχως. Αυτή η μέθοδος

καθορίζει ορθά εάν η στένωση οφείλεται σε κακοήθεις ή σε καλοήθεις αιτίες στο 84-96% των περιπτώσεων.[52,53] Ο συνδυασμός της με τη συμβατική μαγνητική τομογραφία είναι δυνατόν να μας βοηθήσει στη διερεύνηση της αιτίας της κακοήθους χολικής απόφραξης και στη σταδιοποίηση των όγκων του παγκρέατος και του φύματος του Vater.[47,55,57] Επίσης, αυτή η εξέταση δύναται να ανιχνεύσει τις ανωμαλίες των παγκρεατικών πόρων που εμφανίζονται στη χρόνια παγκρεατίτιδα.[52] Οι ανατομικές παραλλαγές μετά από επεμβάσεις των χοληφόρων ή του στομάχου δεν αποτελούν αντενδείξεις, όπως είναι δυνατόν να συμβαίνει με την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολλαγγειοπαγκρεατογραφία. Στο μέλλον, νέες μελέτες θα καθορίσουν την αξία της και θα αποδείξουν εάν η μαγνητική τομογραφική χολαγγειοπαγκρεατογραφία δύναται να αντικαταστησει τη διαγνωστική ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία. Η τελευταία μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να προσφέρει επιπλέον θεραπευτικές λύσεις και υλικό για κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση. [29,48,53]

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολλαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP)

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολλαγγειοπαγκρεατο-γραφία (ERCP) και η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC), εφαρμόζονται σε περίπτωση που η ένδειξη εξωηπατικής απόφραξης είναι ισχυρή και τα αποτελέσματα μη-επεμβατικών εξετάσεων αρνητικά. Ποιά από τις δύο μεθόδους θα εφαρμοσθεί, καθορίζεται από την πιθανότερη αιτιολογία της απόφραξης, απο τη διαθεσιμότητα τους και από την πιθανότητα θεραπευτικών χειρισμών. Κεντρικά της απόφραξης απεικονίζεται συχνά διάταση του χολικού συστήματος. Εμφανίζουν και οι δύο υψηλά ποσοστά ευαισθησίας (99%) και ειδικότητας (99%) στη διάγνωση της εξωηπατικής απόφραξης του χολικού συστήματος. Επιπλέον, οι δύο εξετάσεις καθορίζουν την εντόπιση και τη φύση των αιτίων σε πολύ υψηλό ποσοστό των ασθενών. Η ERCP είναι δύσκολο να εκτελεσθεί σε περιπτώσεις που έχει διαταραχθεί η ανατομική εικόνα, όπως π.χ. επί προηγηθείσης γαστρεκτομής κατά Billroth II και επί χολονηστιδικής αναστόμωσης. Η επιτυχία της ενδοσκοπικής τεχνικής εξαρτάται από την εμπειρία. Έμπειροι ιατροί καταφερνούν να απεικονίσουν τα χοληφόρα σε ποσοστό 80-95% και τον παγκρεατικό πόρο σε ποσοστό 90-95% των περιπτώσεων.[58]

Η διαγνωστική ακρίβεια της ERCP στη διάγνωση της *χοληδοχολιθίασης* πλησιάζει το 100% και αποτελεί εξέταση επιλογής.[59-61] Η ERCP δύναται να απεικονίσει *καλοήθεις στένωσεις* στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και αποτελεί σημαντική εξέταση σε

κακοήθεις στενώσεις. Οι κακοήθεις στενώσεις των χοληφόρων είναι συνήθως ανώμαλες και απότομες, ενώ οι καλοήθεις ομαλές και σταδιακές.[62] Σε περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος απεικονίζεται απότομη, ανώμαλη στένωση του παγκρεατικού πόρου. Το σημείο 'διπλού πόρου (double duct sign), το οποίο έχει αναφερθεί ανωτέρω, μπορεί επίσης να εντοπισθεί.[29,62] Η διαγνωστική ακρίβεια της στο *καρκίνωμα του φύματος του Vater και του παγκρέατος*, καθώς και στο *χολαγγειοκαρκίνωμα* κυμαίνεται από 60% έως 90%, ενώ στον *καρκίνο της χοληδόχου κύστης* από 12% έως 75%. Εξαρτάται κυρίως, από το μέγεθος και την έκταση της νόσου.[19-22,26,27,29,63] Επίσης υπάρχει δυνατότητα λήψης υλικού για κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση. Τα τυπικά ευρήματα στη *χρόνια παγκρεατίτιδα* περιλαμβάνουν ανωμαλίες, στενώσεις και διατάσεις του παγκρεατικού πόρου, καθώς και παρουσία λίθων εντός αυτού. Όταν η χρόνια παγκρεατίτιδα προκαλεί αποφρακτικό ίκτερο παρατηρείται στένωση και κεντρικότερη διάταση του χοληδόχου πόρου.

Εκτός από την διαγνωστική αξία της, η ERCP δύναται να είναι θεραπευτική. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί περιλαμβάνουν την αφαίρεση λίθων από τα χοληφόρα, τη σφιγκτηροτομή, τη λιθοτριψία, την τοποθέτηση νάρθηκα (stent) ή παροχέτευσης στα χοληφόρα, τη διαστολή μίας στένωσης, κ.λ.π.[60,61,64,65] Η συχνότερη επιπλοκή της είναι η οξεία παγκρεατίτιδα (1-7%) και οφείλεται κυρίως σε υπερβολική έγχυση σκιαγραφικής ουσίας στον παγκρεατικό πόρο.[64] Η αιμορραγία, η χολαγγειίτις, η διάτρηση του δωδεκαδακτύλου ή των χοληφόρων και η στένωση του φύματος του Vater ή των χοληφόρων αποτελούν άλλες επιπλοκές της διαγνωστικής και της θεραπευτικής ERCP.[17,60,61,64]

Η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC)

Η τεχνική επιτυχία της εξαρτάται από τη διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων. Ο διαγνωστικός ρόλος της θεμελειώνεται κυρίως σε καλοήθεις στενώσεις, σε κακοήθεις αποφράξεις των κεντρικών χοληφόρων, καθώς και σε περιπτώσεις όπου η εφαρμογή της ERCP απέτυχε.[64] Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατή η λήψη υλικού για κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση. Οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι παρόμοιες με αυτές της ERCP, εκτός από την σφιγκτηροτομή, αλλά εντοπίζονται περισσότερο στα κεντρικότερα χοληφόρα.[60,65,66] Η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) αντενδείκνυται σε περιπτώσεις αιμορραγικής διαθέσης. Η χολαγγειίτις, η αιμορραγία, το αιμάτωμα του

ήπατος, καθώς και το χολοπεριτόναιο αποτελούν τις επιπλοκές της.[60,61,64] Το ύψος της απόφραξης και η αιτία της εντοπίζονται σε 100% και 88,5% αντιστοίχως.[67]

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος του ηπατοχολικού συστήματος απεικονίζει όχι μόνο την ανατομία, αλλά και τη λειτουργικότητα του συστήματος χωρίς να παρουσιάζει επιπλοκές. Είναι μη-επεμβατική μέθοδος και έχει σχετικά χαμηλό κόστος. Το μόνο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η ακτινοβολία. Το σπινθηρογράφημα του ήπατος είναι έξεταση με υψηλή ακρίβεια (80-95%) στην ανίχνευση εστιακών βλαβών και διάχυτων παθήσεων του ήπατος, αλλά συνήθως, αδυνατεί να χαρακτηρίσει τη βλάβη. Στην κίρρωση και σε άλλες διάχυτες βλάβες του παρεγχύματος παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου.[11] Η απεικόνιση των χοληφόρων με τη χρήση αναλόγων του ιμινοδιοξικού οξέος (HIDA, PIPIDA, DISIDA) είναι μη-επεμβατική μέθοδος χολαγγειογραφίας. Η χοληδόχος κύστη και τα χοληφόρα φαίνονται 15 έως 30 λεπτά μετά την έγχυση της ουσίας. Όταν η χοληδόχος κύστη δεν σκιαγραφείται, τίθεται η υπόνοια οξείας χολοκυστίτιδας. Η εξέταση αυτή δύναται να διαγνώσει πρώιμη απόφραξη των χοληφόρων, εκεί όπου το υπερηχογράφημα δεν εμφανίζει ακόμη διάταση των χοληφόρων. Επίσης, μπορεί να εκτιμήσει τη βατότητα του χοληφόρου συστήματος σε περιπτώσεις με χρόνια διάταση και να διαγνώσει τη δυσκινησία των χοληφόρων. Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος του χολικού συστήματος ενδείκνυται και στις περιπτώσεις όπου έχουμε διαταραχή της ανατομίας μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή αυτή, όταν είναι δύσκολο ή αδύνατον να εκτελεσθεί η ERCP.[68]

Ο σπινθηρογραφικός έλεγχος χρησιμοποιείται στη διαφορική διάγνωση μεταξύ του συνδρόμου Dubin-Johnson και του συνδρόμου Rotor. Στο σύνδρομο Dubin-Johnson, ο σπινθηρογραφικός έλεγχος αποδεικνύει φυσιολογική δομή του ήπατος και των χοληφόρων, ενώ η ενδοφλέβια χολαγγειογραφία δε σκιαγραφεί το χοληφόρο δίκτυο. Αντιθέτως, στο σύνδρομο Rotor η χοληδόχος κύστη σκιαγραφείται με τη χολοκυστογραφία και ο σπινθηρογραφικός έλεγχος δεν απεικονίζει το ήπαρ και τα χοληφόρα. Με την εμφάνιση νέων απεικονιστικών μεθόδων, το σπινθηρογράφημα του ήπατος και το σπινθηρογράφημα των χοληφόρων χρησιμοποιούνται σπανίως στη διερεύνηση του ικτερικού ασθενή.[68]

Άλλες χολαγγειογραφίες

Άλλες παλιότερες, μη-επεμβατικές μέθοδοι απεικόνισης των χοληφόρων, όπως η χολοκυστογραφία μετά από λήψη σκιαγραφικής ουσίας από το στόμα καθώς και η ενδοφλέβια χολαγγειογραφία, χρησιμοποιούνται μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις. Π.χ. στο σύνδρομο Dubin-Johnson, όπου η ενδοφλέβια χολαγγειογραφία δεν σκιαγραφεί το χοληφόρο δίκτυο, αλλά ο σπινθηρογραφικός έλεγχος αποδεικνύει φυσιολογική δομή του ήπατος και των χοληφόρων. Αυτές οι εξετάσεις συνεισφέρουν στην εκτίμηση του περιεχομένου της χοληδόχου κύστης, της βατότητας του κυστικού πόρου και της λειτουργικότητας της χοληδόχου κύστης. Η χολοκυστογραφία μετά τη λήψη σκιαγραφικού από το στόμα, παρουσιάζει ευαισθησία 65% για την ανίχνευση λιθίασης της χοληδόχου κύστης. Στην ανίχνευση μη-λιθιασικών παθήσεων της χοληδόχου κύστης, η ευαισθησία της είναι παρόμοια με αυτήν του υπερηχογραφήματος. Οι παρενέργειες της εξέτασης αφορούν αυτές του πεπτικού σωλήνα, όπως ο εμετός, το κοιλιακό άλγος και η διάρροια, και παρατηρούνται σε ποσοστό 10-30% των εξετάσεων. [15,69]

Η αγγειογραφία

Γενικώς, η αγγειογραφία δεν κατέχει σημαντική θέση στη διερεύνηση του ασθενή με χολόσταση. Ωστόσο, η εκτίμηση της που αφορά στη συμμετοχή των μεγάλων αγγείων σε περίπτωση κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων, είναι σημαντική όταν αναφέρεται στην απόφαση ή μη της εγχειρησιμότητας του νεοπλάσματος.[64,70,71] Η ακρίβεια της αυξάνεται όταν πραγματοποιείται συγχρόνως η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία.[47] Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία κατά την αρτηριογραφία του ήπατος και κατά την πυλαιογραφία, είναι ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης και ταυτοποίησης των όγκων του ήπατος, οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν είτε αποφρακτικό ίκτερο είτε ίκτερο λόγω ηπατικής ανεπάρκειας.[34,35,72] Επίσης, η αγγειογραφία παίζει σήμαντικό ρόλο στη διάγνωση των αγγειακών νοσημάτων του ήπατος, τα οποία συνήθως δεν οδηγούν σε ίκτερο. Τα τελευταία χρόνια, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται λιγότερο για το σκοπό αυτό λόγω της ανάπτυξης των μη-επεμβατικών υπερηχογραφητικών τεχνικών duplex και Doppler.[11]

Η ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού σωλήνα είναι πολύ χρήσιμη εξέταση στη διάγνωση των *νεοπλασμάτων του δωδεκαδακτύλου, της κεφαλής του παγκρέατος και του*

φύματος του Vater, τα οποία είναι δυνατό να προκαλέσουν αποφρακτικό ίκτερο. Η λήψη βιοψιών κατά την εξέταση μας επιτρέπει την ιστολογική επιβεβαίωση.[73]

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι μία καινούργια απεικονιστική μέθοδος του χοληφόρου συστήματος και του παγκρέατος. Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν η εξάρτηση από την εμπειρία του χειριστή, η έλλειψη της διαθεσιμότητάς της και ο επεμβατικός χαρακτήρας της. Πλεονεκτήματα της τεχνικής είναι η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της, το χαμηλότερο κόστος και το χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών σε σύγκριση με την ERCP. Ο ενδοσκοπικός υπερηχογραφικός έλεγχος επιτυγχάνει περίπου στο 95% των περιπτώσεων.[16, 58,59]

Η διαγνωστική ακρίβεια του στην *χοληδοχολιθίαση* είναι περίπου 95%.[16,58,59] Επίσης το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και στη σταδιοποίηση του *καρκινώματος του παγκρέατος* και *του φύματος του Vater*.[29,74,75] Η ευαισθησία της εξέτασης αυτής στον καρκίνο του παγκρέατος είναι 75-95%.[29,75] Η διάκριση μεταξύ κακοήθους και καλοήθους μάζας παραμένει δύσκολη με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα. Η θετική διαγνωστική αξία της στην απεικόνιση του καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα είναι μόνο 60%.[29] Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα δύναται να απεικονίσει, εκτός από τη μάζα και την απόφραξη του χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου, την έκταση της νόσου καθώς και την παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων. Η τεχνική μπορεί να είναι χρήσιμη επίσης τόσο στη διάγνωση όσο και στη σταδιοποίηση του *χολαγγειοκαρκινώματος* και του *καρκινώματος της χοληδόχου κύστης*.[19]

Το λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα

Ο λαπαροσκοπικός υπερηχογραφικός έλεγχος του ηπατοχολικού συστήματος είναι νέα απεικονιστική μέθοδος. Βοηθάει στη διέρευνηση του αποφρακτικού ικτέρου και των παρεγχυματικών βλαβών του ήπατος.[76] Το λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα μπορεί να ανιχνεύσει μικρές ηπατικές βλάβες και να κατευθύνει τη λήψη βιοψίας. Επίσης, αναγνωρίζει διεγχειρητικώς την ύπαρξη χοληδοχολιθίασης και το βάθος της διήθησης των νεοπλασμάτων του ηπατοχολικού συστήματος και του παγκρέατος.[29] Η συμμετοχή του στη διάγνωση του ικτέρου δεν έχει ακόμα καθοριστεί με ακρίβεια.

Η εγχειρητική διερεύνηση του ικτέρου

Όταν δεν είναι δυνατόν να τεθεί διάγνωση με τα κλινικά στοιχεία, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τον απεικονιστικό έλεγχο είναι δυνατόν ως τελευταίο μέσο να προσφύγουνε στην ερευνητική λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση.

Η λαπαροσκόπηση

Η λαπαροσκόπηση αποτελεί ασφαλής διαγνωστική επέμβαση με χαμηλότερο κόστος και μικρότερη επιβάρυνση του ασθενή σε σύγκριση με την λαπαροτομία. Η αξία της φαίνεται στις περιπτώσεις με παθολογία του ήπατος, ίκτερο, ασκίτη, ενδοκοιλιακή κακοήθεια και οξεία κοιλία, όταν με άλλες κυρίως μη-επεμβατικές μεθόδους είναι αδύνατο να τεθεί η ακριβής διάγνωση.[77,78] Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της είναι η δυνατότητα για λήψη κατευθυνόμενων βιοψιών από το ήπαρ και από νεοεξεργασίες, καθώς και για λήψη ασκίτη, εκπλύματος της κοιλίας και χολής, για κυτταρολογική εξέταση. Η λαπαροσκοπική λήψη βιοψιών είναι ασφαλής ακόμη και σε ασθενείς με διαταραχές της πυκτικότητας του αίματος.[76] Παρέχει τη δυνατότητα για θεραπευτικούς ή παρηγορικούς χειρισμούς.[76] Αποτελεί σημαντική εξέταση στις περιπτώσεις κίρρωσης, όπου η τυφλή βιοψία του ήπατος είναι αρνητική ή μη διαγνωστική.[79-82] Είναι δυνατόν να παρθούν κατευθυνόμενες βιοψίες από εστιακές βλάβες, είτε με άμεση όραση είτε με τη βοήθεια του λαπαροσκοπικού υπερηχογραφήματος. Στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ειδικά ευρήματα αποτελούν ‘ο ομαλός κυματισμός’ και ‘οι ερυθρωπές πλάκες’. Επίσης, είναι δυνατή η ανίχνευση μικρών επιφανειακών καλοήθων και κακοήθων βλαβών, που δεν απεικονίζονται με την αξονική τομογραφία και το υπερηχογράφημα.[76] Η λαπαροσκόπηση παίζει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της εγχειρησιμότητας του καρκίνου του παγκρέατος και του χοληφόρου συστήματος.[29,76,83,84] Η λαπαροσκόπηση δύναται να εκτιμήσει με ικανοποιητική ακρίβεια τη διήθηση από τη μάζα εις των πέριξ οργάνων καθώς και την παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων και δευτεροπαθών ηπατικών εντοπίσεων, εκεί όπου η αξονική τομογραφία είναι αρνητική. Η λαπαροτομία όμως παραμένει η καλύτερη μέθοδος σταδιοποιήσης του καρκίνου του παγκρέατος και του φύματος του Vater. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, η αγγειογραφία, καθώς και η λαπαροσκόπηση προσφέρουν χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες με αποτέλεσμα να μειώνεται έτσι το ποσοστό μη-αναγκαίων λαπαροτομών.[76,83] Η διαγνωστική ακρίβεια της λαπαροσκοπικής λήψεως βιοψιών ή της κυτταρολογικής εξέτασης δία λεπτής βελόνας (FNA) στον καρκίνο του

παγκρέατος κυμαίνεται από 70% έως 100%.[76] Αναφέρεται, ότι η διαγνωστική ακρίβεια της σε περιπτώσεις καρκινώματος της χοληδόχου κύστης είναι 96% και σε συνδυασμό με τον υπερηχογραφικό έλεγχο αυξάνεται μέχρι 100%.[76]

Η ερευνητική λαπαροτομία.

Ο ικτερικός ασθενής, στον οποίο δεν έχει γίνει διάγνωση σπανίως χρειάζεται να υποβληθεί σε διαγνωστική λαπαροτομία. Ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις που ο κλινικός ιατρός αδυνατεί να καταλήξει στη διάγνωση με τις άλλες μεθόδους, ενώ το αποτέλεσμα της είναι δυνατό να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία. Κατά την ερευνητική λαπαροτομία μπορεί να ακολουθηθεί μία ανακουφιστική ή θεραπευτική επέμβαση. Με τη βελτίωση του απεικονιστικού ελέγχου έχει μειωθεί το ποσοστό των ασθενών στους οποίους δίδεται η διάγνωση διεγχειρητικώς. Η ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής έχει ελαττώσει ακόμα περισσότερο την ανάγκη της ερευνητικής λαπαροτομίας στον ικτερικό ασθενή.

Η λήψη υλικού για ιστολογική και κυτταρολογική εξέταση

Για την τελική διάγνωση των διαχύτων και εστιακών ηπατικών νοσημάτων, καθώς και των νεοεξεργασίων του χοληφόρου συστήματος και του παγκρέατος, χρειάζεται συχνά να γίνει ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση. Υλικό γι αυτές τις εξετάσεις μπορεί να παρθεί διεγχειρητικώς, με τη λαπαροτομία ή τη λαπαροσκόπηση ενδοσκοπικώς, καθώς και διαδερμικώς. Η λαπαροσκοπική λήψη βιοψιών είναι ασφαλής και σε ασθενείς με διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος.[76] Η διαγνωστική ακρίβεια της λαπαροσκοπικής λήψης βιοψιών ή του υλικού για κυτταρολογική εξέταση διά λεπτής βελόνας (FNA) στον καρκίνο του παγκρέατος κυμαίνεται από 70% έως 100%.[76]

Κατά την ενδοσκόπηση είναι δυνατό να παρθεί υλικό από το δωδεκαδάκτυλο, το φύμα του Vater και τα χοληφόρα. Πρόσφατες μελέτες [73,85-87] έδειξαν, ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της κυτταρολογικής εξέτασης υλικού, το οποίο έχει παρθεί κατά την ενδοσκόπηση από τα χοληφόρα ήταν 35-75% και 93-97% αντιστοίχως. Η ευαισθησία αυξάνεται όταν συνδυάζεται με ενδοσκοπική βιοψία των χοληφόρων. Κυμαίνεται από 61% έως 86%.[85.86] Για την κυτταρολογική εξέταση του υλικού από το φύμα του Vater η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 100% και 100%, ενώ από το δωδεκαδάκτυλο 40% και 97%, αντιστοίχως.[73] Η διαγνωστική ακρίβεια κυτταρολογικής εξέτασης μετά από τη λήψη υλικού από τον παγκρεατικό πόρο είναι μέσο όρο 71%, το ποσοστό κυμαίνεται από 55%

έως 100% αναλόγως της εντόπησης της λήψης αυτής.[87] Η παγκρεατίτις ελαφριάς ή μεσαίας βαρύτητας αναφέρεται ως επιπλοκή της λήψης κυτταρολογικού υλικού από τον παγκρεατικό πόρο και των χοληφόρων σε ποσοστό 21% και 11% των περιπτώσεων αντιστοίχως.[87]

Η διαδερμική βιοψία και η διαδερμική λήψη υλικού διά λεπτής βελόνας (FNA) μπορεί να κατευθυνθεί από απεικονιστικές τεχνικές. Συνήθως, χρησιμοποιείται το υπερηχογράφημα ή η αξονική τομογραφία γ'αυτό το σκόπο. Η αξονική τομογραφία εξασφαλίζει καλύτερη απεικόνιση των εστιακών βλαβών και μεγαλύτερη ακρίβεια στην κατεύθυνση της βελόνας. Το χαμηλότερο κόστος και η απουσία της ακτινοβολίας αποτελούν τα πλεονεκτήματα του υπερηχογραφήματος. Οι αντενδείξεις της διαδερμικής μεθόδου περιλαμβάνουν τη διαταραχή της πηκτικότητας του αίματος, την υποψία αγγειοβριθούς βλάβης (π.χ. του αιμαγγειώματος), και την κακή συνεργασία του ασθενή. Η βιοψία ήπατος σε ασθενή με ασκίτη είναι τεχνικώς πιο δύσκολη. Σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο πρέπει να χρησιμοποιηθεί λεπτή βελόνα για να μειωθεί ο κίνδυνος του χολοπεριτοναίου. Οι επιπλοκές της διαδερμικής βιοψίας του ήπατος είναι η αιμορραγία, η διάτρηση της χοληδόχου κύστης και άλλων κοίλων σπλάχνων, το χολοπεριτόναιο, ο πνευμοθώραξ, και η δημιουργία συριγγίων μεταξύ χοληφόρου συστήματος και πυλαίων ή ηπατικών αγγείων. Σε μεγάλες σειρές, η νοσηρότητα και η θνητότητα της μη-κατευθυνόμενης διαδερμικής βιοψίας του ήπατος είναι 1-6% και 0-0.1%, αντιστοίχως. Το ποσοστό επιπλοκών για τη βιοψία υπό απεικονιστική κατεύθυνση δεν ξεπερνά το 1% όταν χρησιμοποιείται λεπτή βελόνα. Η διαγνωστική ακρίβεια της διαδερμικής κατευθυνόμενης βιοψίας των διαχύτων και εστιακών ηπατικών νοσημάτων κυμαίνεται από 60% έως 100%. Η ιστολογική εξέταση προσφέρει περισσότερες πληροφορίες από την κυτταρολογική. Εν τούτοις, η διαγνωστική τους ακρίβεια σε κακοήθης όγκους του ήπατος δεν διαφέρει και κυμαίνεται από 80% έως 100%.[88] Η διαγνωστική ακρίβεια της διαδερμικής λήψης υλικού δια λεπτής βελόνας υπό κατεύθυνση του υπερηχογραφήματος ή της αξονικής τομογραφίας στους ασθενείς με όγκο παγκρέατος είναι χαμηλή (45%). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφέρονται μέχρι 60%.[89,90] Επίσης, υπάρχει κίνδυνος διασποράς κακοήθων κυττάρων.[43,89] 'Ομως με την κατεύθυνση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος στους ασθενείς αυτούς, η διαγνωστική ακρίβεια ξεπερνά το 90%. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της τεχνικής αυτής είναι 85-90% και 100% αντιστοίχως.[76]

Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΑΙ Ο ΤΡΟΠΟΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Ο κλινικός ιατρός συχνά παραγγέλνει περισσότερες του δέοντος παρακλινικές εξετάσεις. Αυτό μπορεί να συμβαίνει ως αντιστάθμισμα της έλλειψης γνώσης και εμπειρίας, για να αποφύγει την κουραστική διαδικασία την οποία απαιτεί, η κριτική αναλυτική σκέψη και ίσως για την προστασία από κάποια τυχούσα νομική εμπλοκή. Η ανάγκη για την υιοθέτηση κατευθυντηρίων γραμμών είναι προφανής. Η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της ανάγκης μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση της ιατρικής φροντίδας και στη μείωση του κόστους των διαγνωστικών εξετάσεων.[91]

Η διαγνωστική αξία ενός καλού, λεπτομερώς στοιχειοθετημένου ιστορικού είναι δέκα φορές μεγαλύτερη από την αξία ενός απλού εργαστηριακού ελέγχου. Η αξία του ιστορικού υπερβαίνει την αξία της φυσικής εξέτασης κατά τρεις φορές. Ένα καλό ιστορικό οδηγεί σε σωστή διάγνωση σε ποσοστό 56% έως 83% των περιπτώσεων. Ο συνδυασμός της φυσικής εξέτασης με το ιστορικό αυξάνει αυτό το εν λόγω ποσοστό σε 75-90%. Τα κλινικά στοιχεία μαζί με τα προϋπάρχοντα αποτελέσματα των εξετάσεων καθορίζουν την επιλογή των ειδικών εξετάσεων. Δυστυχώς, στην εποχή της τεχνολογικής προόδου των διαγνωστικών μεθόδων, ο κλινικός ιατρός βασίζεται συχνά, κυρίως σε παρακλινικές εξετάσεις στη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία. Η συμμετοχή του βασικού εργαστηριακού ελέγχου σ’αυτήν τη διαδικασία είναι μόνο 5% και 9%, αντιστοίχως. Η διαγνωστική και θεραπευτική συμμετοχή των ειδικών παρακλινικών εξετάσεων είναι 18% και 24%, αντιστοίχως.[92]

Η κλινική σημασία των εξετάσεων εκτιμάται αναλόγως του πιθανού τους οφέλους. Μία εξέταση, η οποία επιβεβαιώνει με υψηλή ακρίβεια τη διάγνωση του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος, έχει λιγότερη κλινική σημασία από μία εξέταση, η οποία με παρόμοια ακρίβεια, ανιχνεύει τη χολολιθίαση.[93]

Το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων αποτελεί ένα μεγάλο μέρος των συνολικών εξόδων της ιατρικής φροντίδας, ώστε να χρειάζεται προσοχή η επιλογή τους, προς αποφυγή περιττών εξόδων. Η αξιολόγηση του κόστους και της αποδοτικότητας των εξετάσεων είναι πολύ σημαντική. Η αποδοτικότητα μίας εξέτασης αποτελεί ένα δείκτη, ο οποίος μας καθορίζει το βαθμό της επίδρασης του αποτελέσματος της εξέτασης στη διαγνωστική και

θεραπευτική στρατηγική. Ο καλά καταρτισμένος ιατρός ζητά λίγες, αλλά αποδοτικές, εξετάσεις, οι οποίες θα τον οδηγήσουν σε σύντομο χρονικό διάστημα στη διάγνωση.[93]

Η αποδοτικότητα μίας εξέτασης εξαρτάται από την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική και την αρνητική προγνωστική της αξία, καθώς και από τη συχνότητα της νόσου. Η συχνότητα της νόσου επηρεάζει σημαντικώς την κλινική αξία της ευαισθησίας και της ειδικότητας της εξέτασης. Ο επιδημιολόγος διερευνά συνήθως ένα μεγάλο μέρος του γενικού πληθυσμού, όπου η πιθανολογούμενη συχνότητα μίας νόσου είναι σχετικά χαμηλή. Αντιθέτως, ο χειρουργός και οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί παραγγέλνουν εξέτασεις μετά από τη λήψη του ιστορικού και τη φυσική εξέταση, όταν έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος ήδη, στην πιθανολογία της νόσου. Δεν ζητούνται ειδικές εξετάσεις για καρκίνο σε κάθε ασθενή του νοσοκομείου, παρά μόνον όταν με βάση την κλινική εικόνα υπάρχει σημαντική υποψία κακοήθειας. Αυτό που ονομάζουν οι επιδημιολόγοι επίπτωση αντιστοιχεί στην πιθανότητα της υποψίας της νόσου των κλινικών ιατρών. Αυτή η πιθανότητα, η οποία υπολογίζεται με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τα αποτελέσματα των προηγουμένων εξετάσεων, καθορίζει την τελική επιλογή των εξετάσεων καθώς και τη διαδοχή τους.[93]

Η συνέπεια ενός ψευδούς αποτελέσματος μίας εξέτασης είναι σοβαρή για τον ασθενή. Ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα συνεπάγεται την υποβολή του ασθενή σε μία θεραπεία, όπως εγχείρηση, την οποία δεν έχει ανάγκη. Ως συνέπεια ο ασθενής χάνει το όφελος που θα απεκόμιζε από τη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, ενώ επιπλέον υποβάλλεται σε θεραπευτική αγωγή για ανύπαρκτη πάθηση. Το ίδιο συμβαίνει όταν έχουμε ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα. Το μέγεθος της ζημίας που προκαλείται και που οφείλεται σε λανθασμένα αποτελέσματα εξετάσεων εξαρτάται από τις συνέπειες που συνεπάζονται για τον ασθενή η επιβράδυνση της θεραπείας της μη διαγνωσμένης σωστά νόσου όπως και από τη βλάβη της ακατάλληλης θεραπείας στην οποία υποβλήθηκε.[93]

Για να επιβεβαιωθεί η πιθανή διάγνωση, χρειάζονται συνήθως δύο ή περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις. Η δυσκολία έγκειται στο να βρεθεί η κατάλληλη αλληλουχία των εξετάσεων. Ο σκοπός της κατάλληλης σειράς είναι η επιλογή της πιο σύντομης και λιγότερο δαπανηρής οδού, η οποία θα μας δώσει την τελική διάγνωση. Στοιχεία που συνυπολογίζονται στην επιλογή είναι τα ακόλουθα:

1. Τα χαρακτηριστικά της εξέτασης, όπως η ευαισθησία και η ειδικότητα.
2. Το κόστος της εξέτασης.

3. Η πιθανότητα της υποψιαζόμενης διάγνωσης.

4. Το κόστος νοσηλείας. Η παρατεταμένη αναμονή στο νοσοκομείο λόγω ακατάλληλης επιλογής της διαδοχής των εξετάσεων προκαλεί περιττά έξοδα.[93]

Η σειρά των εξετάσεων δύναται να είναι κατά σειρά ή παράλληλη. Η εκτέλεση των εξετάσεων κατά σειρά έχει ως πλεονέκτημα, ότι ο ασθενής πληρώνει μόνο μία εξέταση κάθε φορά, ενώ η διαγνωστική διαδικασία μπορεί να τερματιστεί όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Η πιθανή ανάγκη παρατεταμένης νοσηλείας, η οποία συνοδεύεται από περισσότερα έξοδα, αποτελεί ένα σοβαρό μειονέκτημα. Αντιθέτως, η παράλληλη εκτέλεση δύο εξετάσεων ελαττώνει τη διάρκεια νοσηλείας, μπορεί όμως να προκαλέσει άσκοπα έξοδα για μία εξέταση, η οποία είναι δυνατό να είναι περιττή κατά κύριο λόγο.[93]

Υπάρχει μεγάλος αριθμός διαδοχικών επιλογών. Έστω ότι έχουμε να εκτελέσουμε δύο εξετάσεις. Πρέπει να επιλέξουμε από τρεις δυνατές επιλογές. Η εξέταση Α γίνεται πρώτη και μετά ακολουθεί η εξέταση Β. Η δεύτερη επιλογή είναι να προηγηθεί η εξέταση Β από την εξέταση Α. Και τέλος, οι εξετάσεις Α και Β μπορούν να πραγματοποιηθούν συγχρόνως. Για την εκτέλεση τριών εξετάσεων υπάρχουν 13 πιθανές επιλογές. Όταν χρησιμοποιούνται επτά εξετάσεις, ο κλινικός ιατρός πρέπει να διαλέξει έναν από τους 47.000 διαφορετικούς συνδυασμούς.[93]

Από τον αριθμό των διαδοχικών επιλογών, ο κλινικός ιατρός επιλέγει ενστικτωδώς τη διαδοχή των εξετάσεων, της οποίας σκοπός της είναι η συντομότερη διάγνωση με το χαμηλότερο δυνατό κόστος. Επιπροσθέτως, η λογική του κλινικού ιατρού και η χρήση της, οδηγεί στην αύξηση της πιθανότητας επιλογής της σωστότερης διαδοχής.

Η υποψιαζόμενη νόσος καθορίζει την τακτική της επιλογής της σειράς των εξετάσεων για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Όταν η διάγνωση θεωρείται σχετικώς τεκμηριωμένη, η εκτέλεση μίας μόνο εξέτασης είναι δυνατόν να είναι η καλύτερη επιλογή. Αντιθέτως, όταν η αρχική διάγνωση είναι αμφίβολη, η επιλογή παράλληλης εκτέλεσης εξετάσεων μπορεί να ελαττώσει την αναμονή και το κόστος νοσηλείας.

Η επιλογή των εξετάσεων είναι περίπλοκη διαδικασία. Μερικές κατευθυντήριες οδηγίες είναι οι παρακάτω:[94]

- Η παραγγελία μίας εξέτασης μόνον εάν το αποτέλεσμα της πρόκειται να αλλάξει τη διαγνωστική ή θεραπευτική στρατηγική.
- Οι εξετάσεις με υψηλή ευαισθησία χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση μίας διάγνωσης, ενώ εξετάσεις με υψηλή ειδικότητα στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων.

- Όταν δύο εξετάσεις έχουν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση μίας πάθησης, επιλέγεται η εξέταση με το λιγότερο κόστος.
- Μετά την ολοκλήρωση της διαφορικής διαγνωστικής επιλέγεται η σειρά των εξετάσεων για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της πιθανότερης διάγνωσης.
- Όταν υπάρχουν αμφιβολίες όσον αφορά στη διάγνωση, διερευνάται πρώτα η νόσος, η οποία θεραπεύεται και η οποία έχει το μεγαλύτερο όφελος για τον ασθενή.
- Χρειάζεται γνώση του κόστους, της ευαισθησίας και της ειδικότητας των συνηθισμένων εξετάσεων.
- Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, η αναλογία κόστος - αποδοτική επιλογή της διαδοχής των εξετάσεων, καθορίζεται από το κόστος και τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά της εξέτασης, από το κόστος νοσηλείας καθώς και από την πιθανότητα της νόσου. Η πιθανότητα αυτή εξαρτάται από την κλινική επιδεξιότητα του ιατρού, δηλαδή το ιστορικό και τη φυσική εξέταση. Η συλλογή άρα κλινικών πληροφοριών είναι σημαντικός παράγοντας στη σωστή επιλογή και των εξετάσεων, αλλά και της ακολουθίας τους.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η διαγνωστική διαδικασία στους ικτερικούς ασθενείς είναι συχνά δύσκολη και περίπλοκη. Διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί και περιγραφεί ώστε να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό σ'αυτήν τη διαδικασία. Όμως μέχρι τώρα, καμμία μέθοδος δεν έχει καταφέρει να συγκριθεί με τον κλινικό ιατρό.

Διαγνωστικές αποφάσεις μπορούν να ληφθούν με τρεις τρόπους: 1) αποφάσεις οι οποίες βασίζονται στη διαίσθηση, 2) με τη βοήθεια της διαδικασίας ανάλυσης ή της διαδικασίας λήψης αποφάσεων (decision analysis and decision making) και 3) με τη βοήθεια συστημάτων υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων. Τα συστήματα υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων χρησιμοποιούν τυποποιημένα ερωτηματολόγια και προσχεδιασμένες φόρμες για την ιδανική συλλογή στοιχείων, με τα οποία δημιουργούνται οι βάσεις δεδομένων. Ως συνέπεια, τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη διαγνωστικών προγραμμάτων. Η λήψη διαγνωστικών αποφάσεων, ουσιαστικά, είναι η διαχείρηση και επεξεργασία των στοιχείων.

Λήψη ιατρικών αποφάσεων

Η έλλειψη ακρίβειας στη λήψη διαγνωστικών και θεραπευτικών αποφάσεων, πρέπει να τονισθεί, ότι δεν αποτελεί και δεν πρέπει να αποτελεί αντικείμενο κριτικής, αλλά αναγνώριση των δυσκολιών που αντιμετωπίζει καθημερινά ο κάθε ιατρός. Σ'ένα θέμα με μεγάλο διαγνωστικό πλάτος όπως ο ίκτερος, ο θεράπων ιατρός βρίσκεται μπροστά σε γενικά ερωτήματα που πρέπει να απαντήσει. Στην προσπάθεια να απαντήσει στα γενικά αυτά ερωτήματα δημιουργούνται νέα και περισσότερο εξειδικευμένα. Οι δυσκολίες που αντιμετωπίζει ο ιατρός στην απάντηση των προαναφερθέντων προβλημάτων και στη συνεπαγόμενη λύση προκύπτουν από την ύπαρξη:

1. της αβεβαιότητας που υπάρχει σε κάθε φάση της νόσου (π.χ. άτυπη κλινική εικόνα ή αναξιόπιστα κλινικά στοιχεία).
2. διαφόρων επιπέδων δομής του προβλήματος (ιατρικό, κοινωνικό, περιβαλλοντικό και ψυχολογικό επίπεδο).
3. πολυπλοκότητας του προβλήματος.

4. του στοιχείου του απρόβλεπτου στην πορεία της νόσου και των αποτελεσμάτων των διαφόρων θεραπευτικών χειρισμών.
5. της αβεβαιότητας για την επιθυμητή εξέλιξη.

Συμπερασματικώς, θα μπορούσε κάποιος να ισχυρισθεί ότι όλες οι ιατρικές αποφάσεις είναι λογικά συμπεράσματα που προκύπτουν από γεγονότα. Οι ιατρικές αποφάσεις είναι, συνήθως, αποτέλεσμα ενός συνεχούς υπολογισμού των πιθανοτήτων και του ισοζυγίου της πιθανότητας του όφελους και της πιθανότητας της ζημίας. Δυστυχώς, τα λάθη κατά τη διάρκεια αυτού του υπολογισμού είναι συχνά ακόμα και από έμπειρους ιατρούς. Στην καθημερινή πράξη, η επιτυχία ενός ιατρού να λύνει κλινικά προβλήματα, στηρίζεται στις δυνατότητες της μνήμης του, στις αναλυτικές και συνθετικές ικανότητες του εγκεφάλου του. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει α) την απλοποίηση του προβλήματος με την επισήμανση των σπουδαιότερων στοιχείων και την παράλειψη των επουσιωδών, β) τη σωστή χρησιμοποίηση βασικών στατιστικών στοιχείων και αδρών πιθανοτήτων που μπορεί να συγκρατήσει στη μνήμη του και γ) την αναγνώριση αξιών και προτεραιοτήτων πέραν των ιατρικών. [95-97]

Λήψη αντικειμενικών κλινικών αποφάσεων

Η μεθοδολογία που ακολουθείται για τη λήψη αντικειμενικών αποφάσεων υπό συνθήκες αβεβαιότητας είναι αντικείμενο της διαδικασίας ‘ανάλυσης και λήψης αποφάσεων’ (decision analysis and decision making). Η εφαρμογή στην κλινική ιατρική πράξη ονομάζεται ‘λήψη κλινικών αποφάσεων’ (clinical decision making). Στη διαδικασία ‘ανάλυσης και λήψης κλινικών αποφάσεων’, η ιατρική διαδικασία αντιπροσωπεύεται από ένα δέντρο αποφάσεων με τις ανάλογες πιθανότητες, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση όλων των πιθανών εκβάσεων.

Η διαδικασία για τη λήψη μιάς αντικειμενικής απόφασης περιλαμβάνει τρεις φάσεις: τη στρατηγική συλλογής στοιχείων, την ανάλυση και ποσοτική ερμηνεία των στοιχείων και τέλος, το συνδυασμό των στοιχείων και των ποσοτικών δεδομένων τους για τη λήψη απόφασης σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία.[97-102]

Συλλογή στοιχείων

Η συλλογή στοιχείων αποτελεί το πρώτο και καθοριστικό στάδιο στη διαδικασία για τη λήψη αποφάσεων, καθώς χωρίς το επαρκές και κατάλληλο δείγμα πληροφοριών δεν μπορεί

να ληφθεί λογική απόφαση. Για την επιτυχή έκβαση της διαδικασίας αυτής πρέπει ο ιατρός να έχει την ικανότητα να στοιχειοθετήσει κατάλληλο ερωτηματολόγιο, να θέσει τις ερωτήσεις στον ασθενή, να εκμαιεύσει τις απαντήσεις από τον ασθενή και να προχωρήσει στη σωστή αξιολόγηση των αποκρίσεων. Η εμπειρία είναι αυτή που εξασφαλίζει το επίπεδο ικανότητας των προαναφερθέντων βημάτων καθώς η έλλειψη της συνήθως οδηγεί: στην υποβολή άσχετων ερωτήσεων, στην παράλειψη σημαντικών στοιχείων χρήσιμων ή ακόμα και απαραίτητων στη διάγνωση και στη θεραπεία όπως και στην εκτέλεση ενός μεγάλου αριθμού άχρηστων παρακλινικών εξετάσεων. Επίσης δεν πρέπει να λησμονήσουμε την άσκοπη ταλαιπωρία, πνευματική και ψυχολογική, που θα υποστεί ο ασθενής.[87,103]

Η διαδικασία συλλογής στοιχείων υλοποιείται με τρεις τρόπους:

Επαγωγική μελέτη ή αλγοριθμικός τρόπος. Περιλαμβάνει τη συστηματική εξέταση των συστημάτων (λήψη ιστορικού, αντικειμενική εξέταση) πριν τον προσδιορισμό μίας πιθανής διάγνωσης. Είναι η μέθοδος που διδάσκεται στους φοιτητές προκειμένου να αποκτήσουν εμπειρία στην εκμάθηση των πιο χρήσιμων εκδηλώσεων της λειτουργίας κάθε οργάνου ή συστήματος. Η μέθοδος είναι χρονοβόρα και η πληρότητα δε σχετίζεται με την ακρίβεια. Είναι χρήσιμη όταν υπάρχουν λίγα στοιχεία για τη στήριξη μίας διάγνωσης και εφαρμόζεται, κυρίως, από νεαρούς ή άπειρους ιατρούς.[87,101]

Υποθετικό-αφαιρετική μελέτη ή ευρηστικός τρόπος (υπόθεση-απόρριψη). Συνήθως, οι κλινικοί ιατροί αιτιολογούν την εμφάνιση της κλινικής εικόνας και καταλήγουν γρήγορα σε μερικές προσωρινές διαγνώσεις, οι οποίες καλούνται διαγνωστικές υποθέσεις. Η μετέπειτα διερεύνηση κατευθύνεται από τη μέθοδο "εάν-τότε' προκειμένου να καταλήξει σε μία πιό πιθανή διάγνωση από τις ποικίλλες διαγνωστικές υποθέσεις. Η στρατηγική αυτή αναζητά ειδικά στοιχεία για τις λίγες πιθανές διαγνώσεις σε μικρό χρονικό διάστημα. Φαίνεται να είναι η στρατηγική που ακολουθούν οι έμπειροι ιατροί σε προβλήματα μέτριας δυσκολίας. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ο πρώϊμος περιορισμός των πιθανών διαγνώσεων, η διερεύνηση μόνο των θετικών στοιχείων για την υποστήριξη της προτιμητέας διάγνωσης και η αδιαφορία για τα διάφορα αρνητικά ή ελλείποντα στοιχεία.[87]

Καθοριστική και πιθανολογική αναγνώριση. Η καθοριστική διαδικασία αναγνώρισης στοιχείων στηρίζεται στο ότι, μερικές φορές, η κλινική εικόνα δεν επιδέχεται αμφισβητήσεις γιατί τα συμπτώματα, είτε είναι παθογνωμικά, είτε είναι ευδιάκριτα και η προηγούμενη εμπειρία οδηγεί στην, πέραν πάσης αμφιβολίας, αυτόματη αναγνώριση της κλινικής εικόνας. Η μέθοδος αυτή είναι ταχεία και ακριβής, αλλά έχει το μειόνεκτημα ότι

στηρίζεται στη συσσωρευθείσα εμπειρία και μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο στο 20% των περιπτώσεων. Το γεγονός ότι τα παθογνωμονικά στοιχεία συνήθως απουσιάζουν ή είναι δύσκολο να εκμαιευθούν, καθιστά εμφανή την ανάγκη υπολογισμού του ειδικού βάρους που το κάθε στοιχείο έχει, για τη στήριξη ή τον αποκλεισμό κάποιων αποφάσεων, μετατρέποντας την καθοριστική διαδικασία σε πιθανολογική.[86,87]

Ανάλυση και ποσοτική ερμηνεία των στοιχείων

Τα συγκεντρωμένα στοιχεία δεν έχουν όλα την ίδια βαρύτητα και συνεπώς θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των καθοριστικών και χρήσιμων και αυτών που είναι, απλώς, ενδιαφέροντα. Το κάθε σύμπτωμα, κλινικό σημείο όπως και η κάθε παρακλινική εξέταση εμφανίζει μία, θεωρητικώς, υπολογίσιμη και αντικειμενική πιθανότητα να προσδιορίζει την παρουσία ή την απουσία μίας νόσου. Τα στοιχεία αυτά μπορούν να μεταφρασθούν σε αριθμούς ή σύμβολα, τα οποία είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν με απλούς μαθηματικούς τύπους ώστε να υπολογισθεί η πιθανότητα παρουσίας μιάς νόσου σε ένα ασθενή που εμφανίζει τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις. Ένα οποιοδήποτε στοιχείο (σύμπτωμα, σημείο, παρακλινική εξέταση) υπάρχει ή δεν υπάρχει σε συνδυασμό με μία νόσο και έτσι η παρουσία του είναι υπέρ ή κατά της ύπαρξης της νόσου αυτής. Η συχνότητα θετικών ή αρνητικών στοιχείων σε ομάδες ασθενών που εμφανίζουν ή όχι μία νόσο, επιτρέπει τον υπολογισμό των πιθανοτήτων ώστε τα κλινικά στοιχεία να συνδυάζονται με την ύπαρξη της νόσου. Με τον συνδυασμό των πιθανοτήτων αυτών μπορεί να υπολογιστεί και η πιθανότητα ύπαρξης μίας νόσου σε κάθε δεδομένη περίπτωση. Αποτέλεσμα αυτών των υπολογισμών είναι οι μαθηματικοί παράμετροι: η επίπτωση της νόσου, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η ψευδώς θετική και η ψευδώς αρνητική συχνότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία, η θετική και η αρνητική αναλογία πιθανότητας, η διακριτικότητα και η ωφελιμότητα του στοιχείου. Η δημιουργία μίας βάσης δεδομένων με τη συλλογή στοιχείων από προκαθορισμένη ομάδα ασθενών, οδηγεί στον υπολογισμό αυτών των παραμέτρων. Με βάση αυτές τις παραμέτρους είναι δυνατόν να προσδιορισθεί η αποτελεσματικότητα του κάθε στοιχείου στη διάγνωση των πιθανών παθήσεων έτσι ώστε να επιλέγονται τα αξιολογότερα για τον προσδιορισμό ή για τον αποκλεισμό των παθήσεων αυτών. Με βάση τους προαναφερθέντες υπολογισμούς είναι προσδιορίσιμη τόσο η πιθανότητα ύπαρξης οποιασδήποτε από τις διαγνωστικές υποθέσεις, όσο και η δράση ενός οποιουδήποτε θετικού

ή αρνητικού στοιχείου στην πιθανότητα ύπαρξης μίας νόσου, πριν διερευνηθεί το στοιχείο αυτό.[89,97,98,104]

Συνδυασμός στοιχείων και ποσοτικών δεδομένων (συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων)

Ο συνδυασμός των στοιχείων έχει μεγαλύτερη αξία από ότι κάθε αυτόνομο στοιχείο στη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Αυτός ο συνδυασμός όπως και ο συνδυασμός των ποσοτικών δεδομένων των στοιχείων έχουν οδηγήσει στη δημιουργία ορισμένων συστημάτων για την υποστήριξη των κλινικών αποφάσεων.

Οι ανεπίσημοι κανόνες παίρνουν τη μορφή ορισμών ή αξιωμάτων καθώς αποκρυσταλλώνουν τη συσσωρευμένη εμπειρία ικανών κλινικών ιατρών. Στη μορφή καταλόγων των κανόνων "εάν-τότε" εκφράζουν τις ενδείξεις ή τις αντενδείξεις κάποιων ενεργειών σχετικών με το χειρισμό συγκεκριμένων καταστάσεων.[87]

Οι αλγόριθμοι ή τα διαγράμματα ροής είναι η σχηματική αναπαράσταση μίας σειράς χειρισμών. Απλούστερα, είναι η "βήμα προς βήμα" περιγραφή της μεθόδου για την επίλυση προβλημάτων. Στην κλινική πράξη είναι χρήσιμοι στο να διδάσκουν τη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων, στην καθοδήγηση της φροντίδας του ασθενή, στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των χειρισμών, στον έλεγχο της καταγραφής των ιατρικών πληροφοριών, στη δημιουργία κανόνων αντιμετώπισης συγκεκριμένων καταστάσεων και στο σχεδιασμό πρωτοκόλλων.[105,106]

Τα πρωτόκολλα απεικονίζουν ένα περιληπτικό πίνακα ελέγχου και καταγραφής του τι επακριβώς έχει γίνει ή πρόκειται να γίνει στον ασθενή. Οι αλγόριθμοι απαιτούν το χαρακτηρισμό ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των κλινικών πληροφοριών και παρακλινικών εξετάσεων με χρονολογική σειρά, ενώ τα πρωτόκολλα απαιτούν τον έλεγχο της καταγραφής ή μη των στοιχείων. Οι κλινικοί ιατροί προτιμούν τη χρήση πρωτοκόλλων ώστε να εξασφαλίζουν ενιαία αντιμετώπιση των ασθενών τους από τους νεώτερους συνεργάτες τους και για να διασφαλίζουν την ερευνητική διαδικασία. Οι έμπειροι ιατροί δεν θέλουν να τα αντιμετωπίζουν ως οδηγούς για τους ίδιους.[106]

Τα συστήματα βαθμονόμησης των στοιχείων (scoring systems) βασίζονται στην ανάλυση, σύνθεση, αξιολόγηση, και βαθμονόμηση των στοιχείων που εμφανίζει μία ομάδα ασθενών με συγκεκριμένο πρόβλημα, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν μέχρι την τελική διάγνωση και έκβαση της πορείας τους. Βασικό πλεονέκτημα των συστημάτων αυτών είναι ότι έχουν τη

δυνατότητα να καθορίζουν τα στοιχεία εκείνα που εμφανίζουν οι ασθενείς με συγκεκριμένη πάθηση, τα οποία έχουν την μεγαλύτερη αξία για τη διάγνωση και την εκτίμηση της πορείας τους. Οδηγούν, έτσι, τους νέους ιατρούς στην αναζήτηση των σημαντικότερων στοιχείων. Αρχικώς, η χρήση των συστημάτων βαθμονόμησης αφορούσε μία ειδική νόσο, όπως π.χ. την οξεία σκωληκοειδίτιδα, την οξεία παγκρεατίτιδα και την κίρρωση του ήπατος. Με την βοήθεια των υπολογιστών και τη χρήση μεγάλων βάσεων δεδομένων, τα συστήματα αυτά έγιναν πιο εύχρηστα και περισσότερο εξειδικευμένα.[107-109]

Τα διαγνωστικά μοντέλα περιλαμβάνουν διάφορες μαθηματικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν σε μία προσπάθεια μίμησης της διαγνωστικής διαδικασίας. Το πλέον δημοφιλές μοντέλο είναι αυτό που βασίζεται στην εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes, το οποίο στηρίζεται στην αρχική πιθανότητα της νόσου (η επίπτωση της νόσου), στη διαμορφούμενη πιθανότητα της νόσου (η πιθανότητα να υφίσταται μία νόσος όταν είναι γνωστό κάποιο στοιχείο) και στην εκ των υστέρων πιθανότητα (η πιθανότητα να υφίσταται μία νόσος όταν είναι γνωστά όλα τα στοιχεία της).[96] Άλλα διαγνωστικά μοντέλα βασίζονται στην γραμμική ανάλυση (linear analysis), στην υπολογιστική διάκριση (logistic discrimination) και στα γνωστικά δεδομένα (knowledge-base).[96] Λίγα από αυτά έγιναν αποδεκτά, καθώς τα αποτελέσματα τους ήταν φτωχά σε σχέση με τον όγκο εργασίας που επενδύθηκε. Παρόλα αυτά, σήμερα με τη βοήθεια των ηλεκτρονικών υπολογιστών, πολλά διαγνωστικά μοντέλα βρίσκονται σε χρήση, δεχόμενα παράλληλα συνεχή κριτική και τροποποιήσεις. Τα πλέον διαδεδομένα διαγνωστικά μοντέλα είναι αυτά που αφορούν το οξύ κοιλιακό άλγος [110-112] και τον ίκτερο [113-115], στηρίζοντας δε την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ιατροί χρειάζονται για τη λήψη ορθότερων αποφάσεων ένα προσχεδιασμένο οδηγό σκέψης, καθορισμένους κανόνες, γνώση διαφόρων πιθανοτήτων και εξελίξων καθώς και χρόνο. Ο ηλεκτρονικός υπολογιστής έχοντας μεγάλη μνήμη και δυνατότητα ταχείας επεξεργασίας των δεδομένων του δύναται να βοηθήσει σημαντικώς στη βελτίωση της διαγνωστικής διαδικασίας. Οι τομείς στους οποίους μπορούν να βοηθήσουν κατά τη διαδικασία λήψης διαγνωστικών αποφάσεων είναι: 1) η συλλογή των στοιχείων, 2) η δημουργία βάσης δεδομένων, και 3) η ανάλυση και συνδυασμός των στοιχείων αυτών (διαγνωστικά προγράμματα).

Συλλογή στοιχείων

Η συλλογή στοιχείων, αν και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων, δεν της αποδίδεται η αρμόζουσα προσοχή. Η χρήση προσχεδιασμένων υπολογιστικών φορμών αναζήτησης και καταγραφής στοιχείων που θεωρούνται σημαντικά στη διάγνωση και στη διαφορική διάγνωση μιάς συγκεκριμένης πάθησης, έχει ως πλεονέκτημα την εξοικονόμηση χρόνου και την αποφυγή παράλειψης σημαντικών στοιχείων. Η διαδικασία αυτή συλλογής στοιχείων χρησιμοποιείται στη διαγνωστική πορεία μερικών παθήσεων, όπως του κοιλιακού άλγους [116], της παγκρεατίτιδας [117] και του ικτέρου [113-115].

Δημιουργία βάσης δεδομένων

Στη λήψη κλινικών αποφάσεων παίζει σημαντικό ρόλο η εμπειρία που έχει αποκτήσει ο ιατρός από την αντιμετώπιση παρόμοιων περιστατικών. Η εμπειρία αυτή αποκτάται με αργούς ρυθμούς λόγω έλλειψης επαναλαμβανομένων συνθηκών οι οποίες βοηθούν τον ιατρό στον εμπλουτισμό της ιατρικής του σκέψης. Με τη μεγάλη μνήμη που διαθέτει ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής είναι δυνατόν η αποθήκευση πολλών δεδομένων και περιστατικών, των οποίων η υπολογιστική επεξεργασία βοηθά στην αύξηση της εμπειρίας του ιατρού. Η δημουργία της βάσης δεδομένων επιτρέπει: τον υπολογισμό της αρχικής πιθανότητας ενός ασθενούς να ανήκει στην ομάδα των ήδη καταχωρημένων ομάδων, βάση

επιδημιολογικών μελετών και τον υπολογισμό των ποσοτικών παραμέτρων (ευαισθησία, ειδικότητα, κ.λ.π.) των στοιχείων που χαρακτηρίζουν την υπό μελέτη νοσηρή κατάσταση.[118-121]

Ανάλυση και συνδυασμός των στοιχείων (διαγνωστικά προγράμματα)

Οι υπολογιστές κάνουν την ανάλυση των στοιχείων, και βοηθούν στον προσδιορισμό της πιθανότητας ύπαρξης ή όχι μιάς νόσου και στη δημιουργία διαγνωστικών μοντέλων, συστημάτων βαθμονόμησης και αλγοριθμικών πινάκων μέσω προγραμμάτων, κύριως με τη χρήση του θεωρήματος του Bayes. Ο υπολογισμός των ποσοτικών παραμέτρων και των πιθανοτήτων του θεωρήματος του Bayes δεν μπορεί να γίνει χωρίς επίπονους χρονοβόρους μαθηματικούς υπολογισμούς. Καθίσταται λοιπόν εμφανής η ανάγκη χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών, οι οποίοι προωθούν τη διαδικασία του συνδυασμού των ποσοτικών δεδομένων των στοιχείων, ώστε να βγουν τα ανάλογα αποτελέσματα.

Η χρήση συστημάτων για την υπολογιστικά υποβοηθούμενη διάγνωση έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όσον αφορά την ακρίβεια της διάγνωσης ορισμένων παθήσεων και τη βελτίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας των άπειρων ιατρών.[110,111,12-124] Η βελτίωση αυτή έχει αποδοθεί, κατά ένα μεγάλο ποσοστό, στην υιοθέτηση ενιαίας και προκαθορισμένης ιατρικής ορολογίας καθώς και στη συστηματική συλλογή των στοιχείων.[125] Η μέχρι σήμερα εμπειρία διδάσκει ότι, όσο πιο καθορισμένο και καλά περιγραμμένο είναι το πεδίο εφαρμογής του συστήματος, τόσο καλύτερη θα είναι η απόδοση του.

Η χρήση διαγνωστικών προγραμμάτων δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή. Το κύριο μειονεκτήματα αυτής είναι ο χρόνος που απαιτούν η λεπτομερειακή λήψη των στοιχείων και η εισαγωγή τους στον υπολογιστή. Άλλα μειονεκτήματα είναι ο περιορισμός σε μία κλινική πάθηση ή κατάσταση, η πιθανότητα αναζήτησης στοιχείων τα οποία δεν είναι άμεσα διαθέσιμα, η ανάγκη της διαθεσιμότητας του υπολογιστή και η ανάγκη της επιδεξιότητας του χειριστή του. Επίσης, αρκετές μελέτες δεν είχαν τόσο καλά αποτελέσματα όσον αφορά τη διαγνωστική ακρίβεια της υπολογιστικά βοηθούμενης διάγνωσης, η οποία δεν ξεπερνούσε αυτή ενός καλού κλινικού ιατρού.[126-128]

Τα συστήματα της υπολογιστικά υποβοηθούμενης διάγνωσης πρέπει να τα αντιμετωπίζουμε ως βοήθεια στα δύσκολα διαγνωστικά προβλήματα τα οποία εμφανίζουν ασαφή και αμφιλεγόμενα στοιχεία σε ορισμένους και συγκεκριμένους τομείς. Συστήματα

που αφορούν καλά καθορισμένες έννοιες, όπως το οξύ κοιλιακό άλγος [111], έτυχαν μεγαλύτερης αποδοχής από συστήματα τα οποία αφορούν λιγότερο καθορισμένες έννοιες, όπως η δυσπεψία [129]. Σε περίπτωση οξέος κοιλιακού άλγους, η διαγνωστική ακρίβεια ενός διαγνωστικού συστήματος υπερέχει της διαγνωστικής ακρίβειας των έμπειρων κλινικών ιατρών [110,130-132], με αποτέλεσμα να μειωθεί το ποσοστό των αρνητικών λαπαροτομιών [133] και να βελτιωθεί η κλινική απόδοση των ιατρών [134]. Καλά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και για συστήματα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας [117] και για τη διάγνωση των αιτιών του ικτέρου [114,135].

Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ

Κατά καιρούς έχουν δημοσιευθεί αλγοριθμικοί πίνακες με σκοπό τη συστηματική και αποτελεσματική εφαρμογή των διαγνωστικών μέσων και τη διευκόλυνση της πορείας προς τη διάγνωση της αιτίας του ικτέρου.[136-146] Πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι με την εισαγωγή νέων διαγνωστικών μεθόδων, οι αλγοριθμικοί πίνακες υφίστανται συνεχείς τροποποιήσεις. Επίσης, ένας τέτοιος πίνακας δεν έχει εφαρμογή σε όλους τους ασθενείς. Οι αλγοριθμικοί πίνακες είναι πολύ χρήσιμοι και στην εκπαίδευση φοιτητών και νέων ιατρών.

Η εφαρμογή των υπολογιστικά υποβοηθούμενων διαγνωστικών συστημάτων σε περιπτώσεις ικτέρου είναι θέμα μελετών τα τελευταία 40 χρόνια. Τα στοιχεία τα οποία συλλέγονται ως πληροφοριακό υλικό είναι τα συμπτώματα, τα κλινικά σημεία και λιγότερες φορές οι εργαστηριακές εξετάσεις. Η στατιστική-διαγνωστική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται, είναι συνήθως το θεώρημα του Bayes. Αρχικώς, η διάκριση των περιπτώσεων έγινε μόνο σε ολίγες ομάδες αιτίων. Κλασική περίπτωση αποτελεί η διάκριση σε χειρουργικές και παθολογικές αιτίες. Με τη δημουργία μεγαλύτερων βάσεων δεδομένων στους σύγχρονους υπολογιστές, ο αριθμός των πιθανών διαγνώσεων αυξήθηκε μέχρι 36. Η αύξηση, όμως, αυτή ελαττώνει τη διαγνωστική ακρίβεια του προγράμματος σημαντικώς. Η διαγνωστική ακρίβεια των προγραμμάτων, τα οποία χρησιμοποιούν το θεώρημα του Bayes, κυμαίνεται από 54% για 36 πιθανές διαγνώσεις έως 92% για δύο πιθανές διαγνώσεις (Πίνακας 2). Σε μία μόνο παρόμοια εργασία παρατηρήθηκε πολύ μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια (96%) για ένα σχετικά μεγάλο αριθμό πιθανών αιτίων (12). Ο ίδιος ο συγγραφέας όμως, αμφισβητεί την αξία της έκβασης λόγω αποκλεισμού μεγαλού αριθμού περιστατικών για ασαφείς λόγους. Υπολογιστικά συστήματα τα οποία βασίζονται σε άλλες μεθόδους, όπως στην γραμμική ανάλυση (linear analysis), σε βαθμονόμηση των στοιχείων (scoring system), σε δένδρο αποφάσεων (decision tree) και στην υπολογιστική διάκριση (logistic discrimination), διακρίνουν μόνο μεταξύ δύο ή τεσσάρων ομάδων. Η διαγνωστική ακρίβεια τους κυμαίνεται σε ποσοστό από 76% έως 98%.[115,143,155] Σε μία πρόσφατη συγκριτική μελέτη, η χρήση υπολογιστικού συστήματος, το οποίο δεν χρησιμοποιεί όπως τα άλλα συστήματα βάση δεδομένων στοιχείων ασθενών (data-based systems), αλλά βάση γνωστικών δεδομένων (knowledge-based system), είχε ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα

από ένα διαγνωστικό σύστημα, το οποίο βασιζόταν στο θεώρημα του Bayes, για τη διάκριση 18 αιτιών ικτέρου.[115]

Πίνακας 2. Η διαγνωστική ακρίβεια μερικών προγραμμάτων τα οποία έχουν χρησιμοποιήσει το θεώρημα του Bayes στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου.

Συγγραφείς ή όνομα προγράμματος	Αριθμός ασθενών	Αριθμός παραμέτρων	Αριθμός πιθανών διαγνώσεων	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
Burbank[147]	52	144	2-6	92-58
Cattaneo και συν.[148]	152	45	11	71
Knill-Jones και συν.[149]	309	91	2-11	89-69
Stern και συν.[150]	219	71	2-11	83-66
Girardin και συν.[151]	62	51	2-36	95-54
Solubile[114]	495	47	21	82
Malchow-Moller και συν.[152]	982	107	2-4-13	92-83-76
O'Beirn [7]	405	92	6	80
Euricterus[153,154]	5303	86	17	71

Συγκρίνοντας τη διαγνωστική ακρίβεια του υπολογιστικού προγράμματος με αυτή του κλινικού ιατρού, όταν χρησιμοποιούν τα ίδια στοιχεία, αποδεικνύεται ότι οι ιατροί καταλήγουν στη διάγνωση με μεγαλύτερη ακρίβεια στο συνόλο των νόσων. Στο πρόγραμμα του Euricterus, όπου περιλαμβάνονται πλήρη στοιχεία 5303 ικτερικών ασθενών και 17 πιθανές παθήσεις, τα ποσοστά αυτά ήταν 71% και 77%, αντιστοίχως.[153,154] Σε μία παλαιότερη και πιο συνοπτική μελέτη [148], η διαγνωστική ακρίβεια του προγράμματος ήταν 71%, ενώ αυτή του ιατρού 86%. Σε μία μόνο μελέτη παρατηρήθηκε υψηλότερη ακρίβεια για το διαγνωστικό πρόγραμμα.[164] Το πρόγραμμα Solubile τεκμηρίωσε τη διάγνωση σωστά σε ποσοστό 78% από τους 50 ασθενείς, ενώ οι κλινικοί ιατροί καθόρισαν την αιτία του ικτέρου στο 50% των περιπτώσεων μόνο.[114] Το γεγονός που παρατηρείται στις μεγαλύτερες μελέτες είναι, ότι η διαγνωστική ακρίβεια του κλινικού ιατρού υπερέχει αυτής του διαγνωστικού προγράμματος. Είναι αποτέλεσμα ίσως του διαφορετικού τρόπου σκέψης των ιατρών στη λήψη κλινικών αποφάσεων, πράγμα το οποίο αδυνατεί να μιμηθεί ο ηλεκρονικός υπολογιστής και το διαγνωστικό του πρόγραμμα.

Οι Segaar και συνεργάτες [157] έκαναν σύγκριση στην πραγματική διαγνωστική τακτική των κλινικών ιατρών σε τέσσερεις κατηγορίες ικτέρου με την επιλογή των ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων ενός διαγνωστικού μοντέλου. Στις περισσότερες εξετάσεις, η τακτική των ιατρών δεν διαφοροποιείται σημαντικώς από την προβλεπόμενη τακτική του διαγνωστικού μοντέλου. Οι ιολογικές και οι ανοσολογικές εξετάσεις, καθώς και η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία αποτελούσαν τις εξετάσεις για τις οποίες υπήρχε σημαντική διαφορά. Το διαγνωστικό μοντέλο είναι μία απλοποίηση και περίληψη της πραγματικότητας. Δεν είναι ακόμα ικανό να αντικαθιστά τη διαγνωστική σκέψη του κλινικού ιατρού.

Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η διαγνωστική ακρίβεια του ηλεκτρονικού προγράμματος υπερέχει αυτής των ιατρών σε κάποιες νόσους, δύο από τις οποίες περιλαμβάνονται στις πέντε συχνότερες παθήσεις (οξεία ηπατίτιδα και χολολιθίαση). Η πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου,είναι ότι οι νόσοι αυτές εμφανίζουν ελάχιστα ή κανένα στοιχείο που να είναι ταυτόχρονα συχνό σε αυτές και σπάνιο σε άλλες νόσους και, συνεπώς, να εμφανίζουν χρησιμότητα στους ιατρούς.

Μία πρόσφατη μελέτη [142] απέδειξε, ότι η χρήση ενός υπολογιστικά βοηθούμενου πρωτοκόλλου για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με αποφρακτικό ίκτερο δύναται να ελαττώσει τον αριθμό των μη-απαραίτητων εξετάσεων περίπου σε ποσοστό 50%. Το όφελος είναι μεγαλύτερο στην ομάδα των κακοήθων αποφράξεων των χοληφόρων, ενώ στις περιπτώσεις χοληδοχολιθίασης, η συμβολή του είναι μικρότερη.

Ένα υπολογιστικό πρόγραμμα το οποίο παρουσιάζει μηνύματα κατά την παραγγελία μίας εξέτασης, ως επί το πλείστον μη-απαραίτητης, δύναται να μειώσει σημαντικώς το κόστος του εργαστηριακού ελέγχου σε ικτερικούς ασθενείς.[157]

Αποδεικνύεται, λοιπόν, ότι το διαγνωστικό πρόγραμμα βοηθά στη διάκριση μερικών από τις νόσους, οι οποίες εμφανίζουν δυσκολίες στη διάγνωση τους, καθώς δεν παρουσιάζουν κλινικά στοιχεία με μεγάλη ωφελιμότητα. Η χρήση των υπολογιστικών συστημάτων δεν μπορεί να αντικαταστήσει τους ιατρούς, αλλά μάλλον τους ωφελεί εφόσον τους οδηγεί προς την πληρέστερη εφαρμογή των κλασικών ιατρικών διαγνωστικών χειρισμών, όπως το ιστορικό και η φυσική εξέταση. Η εφαρμογή των υπολογιστικά υποβοηθούμενων διαγνωστικών συστημάτων μπορεί να συντελέσει στην επιλογή της διαγνωστικής στρατηγικής και των ειδικών παρακλινικών εξετάσεων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο μεγάλος αριθμός των νοσηρών καταστάσεων και η ποικιλία των παθογενετικών αιτιών οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση του ικτέρου, συνεπάγονται συχνά προβλήματα στη διαγνωστική προσέγγιση των ικτερικών ασθενών. Είναι σημαντικό σ'αυτό το σημείο να τονίσουμε ότι η διαγνωστική πορεία παρακωλύεται από δύο σημαντικούς παράγοντες. Ο πρώτος παράγοντας έχει να κάνει με την εμπειρία την οποία διαθέτει ο κλινικός ιατρός, όσο αναφορά στη σωστή συλλογή, επεξεργασία και ορθή αξιολόγηση των κλινικών πληροφοριών τα οποία έχει στη διάθεσή του. Ο δεύτερος παράγοντας αφορά την ανεπάρκεια των διαγνωστικών μέσων, τα οποία προσφέρονται στον κλινικό ιατρό. Η τεχνολογική πρόοδος στον τομέα αυτό τείνει να επιλύσει τα προβλήματα που παρουσιάζονται. Επομένως, είναι η απαιτούμενη εμπειρία και εξειδίκευση για την επιλογή και αξιολόγηση των νέων διαγνωστικών μεθόδων, η οποία θα σηματοδοτήσει την πορεία προς την τελική διάγνωση.

Χρησιμοποιώντας τη σύγχρονη τεχνολογία, όπως τη μεγάλη μνήμη του ηλεκτρονικού υπολογιστή, είναι εφικτή η αποθήκευση μεγάλου αριθμού δεδομένων και περιστατικών των οποίων η επεξεργασία αποτελεί πηγή εμπλουτισμού της ζητούμενης εμπειρίας, την οποία πρέπει να διαθέτει ο κλινικός ιατρός.

Στηριζόμενοι σε μία βάση δεδομένων με κλινικά στοιχεία 9700 μη-επιλεγμένων ικτερικών ασθενών (Euricterus), η ακρίβεια του υπολογιστικού διαγνωστικού προγράμματος, το οποίο βασίστηκε στο θεώρημα του Bayes, μόλις ξεπέρασε το 60%.[154] Είναι λοιπόν εφικτό, βασιζόμενοι στα ανωτέρω δεδομένα καθώς και στα υπάρχοντα διαθέσιμα μέσα, να μετρήσουμε τη συμβολή της κάθε χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής εξέτασης στην επίτευξη της σωστής διάγνωσης. Ο ίκτερος αποτελεί ενδιαφέρουσα πάθηση για το σκοπό αυτό, διότι παρουσιάζεται σε ετερογενή ομάδα νοσηρών καταστάσεων και διότι η τεκμηρίωση του αιτίου βασίζεται σε ένα μεγάλο ποσοστό στις διαθέσιμες τεχνολογικές μεθόδους. Ο ίκτερος είναι δυνατό να εμφανισθεί σε παθολογικές και χειρουργικές νόσους με ποικίλες αιτιολογίες (λοιμώδης, τοξική, μεταβολική, μηχανική, νεοπλασματική). Η μορφή της νόσου είναι οξεία ή χρόνια και η έκβασή της κυμαίνεται από πλήρη ίαση έως και το θάνατο του ασθενή.

Στην πολυκεντρική μελέτη η οποία υποστηρίχθηκε και χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκη Κοινότητα (DG XII -BMG1 - CT93-1036) με τίτλο: “Objective competitive assessment of the technologies used in diagnosis of jaundice (ICTEC)”, κατά τη χρονική περίοδο 1-12-1993 έως 30-5-97 συμμετείχε και ο συγγραφέας. Το πρόγραμμα ICTEC γεννήθηκε από το ενδιαφέρον της εφαρμοσμένης βιο-ιατρικής μηχανικής (biomedical engineering) σε αντικειμενικές διαγνωστικές μεθόδους καθώς και στην εκτίμηση της συμβολής της τεχνολογίας στη διαγνωστική διαδικασία του ικτέρου. Ο σχεδιασμός της μελέτης έγινε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μας οδηγήσει στο βέλτιστο επίπεδο συλλογής στοιχείων, τα οποία επιτρέπουν την εκτίμηση του ρόλου της τεχνολογίας στη διαγνωστική προσέγγιση. Η μελέτη είχε ως αποτέλεσμα, την ανάπτυξη ενός υπολογιστικού προγράμματος το οποίο δύναται να τεκμηριώσει τη διάγνωση κάθε περίπτωσης, χρησιμοποιώντας όλα τα κλινικά και παρακλινικά στοιχεία μίας αντικειμενικής ανάλυσης.

Πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης μας ήταν:

- Η δημουργία μίας μεγάλης βάσης δεδομένων με κλινικά και παρακλινικά στοιχεία των νόσων, οι οποίες εμφανίζουν ως κύριο σύμπτωμα τον ίκτερο.
- Η καταγραφή της συχνότητας χρήσης και της διαδοχής των διαγνωστικών μεθόδων στην προσέγγιση των διαφόρων καταστάσεων που εκδηλώνονται με ίκτερο.
- Η αξιολόγηση της κάθε παρακλινικής εξέτασης καθώς και η συμβολή της στη διαγνωστική διαδικασία των διαφόρων ικτερικών νοσημάτων.
- Η ανάλυση και εκτίμηση του κόστους σε σχέση με το όφελος που προκύπτει από τη συμμετοχή της κάθε διαγνωστικής μεθόδου σ’αυτήν τη διαδικασία.
- Η ανάπτυξη ενός υπολογιστικά υποβοηθούμενου διαγνωστικού προγράμματος, το οποίο βασίζεται τόσο σε κλινικά στοιχεία όσο και στα αποτελέσματα των παρακλινικών εξετάσεων, με σκοπό τη βοήθεια του κλινικού ιατρού στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Συλλογή στοιχείων

Στη μελέτη περιελήφθησαν ασθενείς με εμφάνιση ικτέρου άγνωστης αιτιολογίας που εισήχθησαν στο νοσοκομείο κατά τη χρονική περίοδο 1-12-1993 έως 30-5-97. Τα στοιχεία των ασθενών ήταν ανώνυμα και παρέμειναν εμπιστευτικά. Η συλλογή των κλινικών στοιχείων γίνοταν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο από ειδικευόμενο ή ειδικευμένο ιατρό, ο οποίος είχε ενημερωθεί σχετικώς για τον ζητούμενο τρόπο συλλογής και καταγραφής των στοιχείων μέσω γραπτών πληροφοριών, σεμιναρίων, κ.λ.π. Οι πληροφορίες οι οποίες προέκυψαν από τις παρακλινικές εξετάσεις καταγράφονταν αμέσως μετά την παραγγελία και λήψη του αποτελέσματος της κάθε εξέτασης. Η συλλογή των πληροφοριακών δεδομένων δεν επηρέασε κατά κανένα τρόπο την πορεία της νόσου του ασθενή.

Καταγραφή των στοιχείων

Τα διάφορα διαγνωστικά συστήματα τα οποία στηρίζονται σε νόμους των πιθανοτήτων και τα οποία χρησιμοποιούν το θεώρημα του Bayes, καταλήγουν σε διάγνωση η οποία προκύπτει από τη σύγκριση των στοιχείων ενός νέου ασθενή με τα στοιχεία τα οποία έχουν ήδη συλλεγεί από ασθενείς με το ίδιο πρόβλημα. Είναι προφανής και επιβεβλημένη η αξιοπιστία των στοιχείων τα οποία συλλέγονται από τον ασθενή και εισάγονται στο σύστημα και κατ'επέκταση, ο περιορισμός της αλλοίωσης των στοιχείων.[158] Προς αποφυγή αυτού του γεγονόντος, δημιουργήθηκε έπειτα από καθολική συνεννόηση και συμφωνία, ενιαία φόρμα συλλογής και καταγραφής κλινικών και παρακλινικών στοιχείων (Πίνακας 3). Η μορφή της ήταν τέτοια, ώστε η χρήση της και η μετάδοση των πληροφοριών διαμέσου του δικτύου ηλεκτρονικών υπολογιστών να είναι βατή και εύκολη. Η φόρμα καταγραφής συνοδευόταν από ένα συμπληρωματικό έντυπο φυλλάδιο με οδηγίες χρήσης, διευκρινήσεις και ορισμούς.

Στο πρώτο μέρος της φόρμας καταγράφονταν τα γενικά στοιχεία όπως ηλικία και φύλο και τα κλινικά στοιχεία, κατά τρόπο παρόμοιο με αυτό του προγράμματος Euricterus.[154] Ο κατάλογος των προς συλλογή κλινικών στοιχείων συντάχθηκε χρησιμοποιώντας προϋπάρχουσες βάσεις δεδομένων [148-153] τα οποία είχαν αποδειχθεί χρήσιμα στο παρελθόν.

Δημιουργήθηκε μία βάση ερωτηματολογίου από 81 αναγκαίες κλινικές πληροφορίες. Οι απαντήσεις σ'αυτές τις ερωτήσεις προέκυπταν από μονολεκτικές απαντήσεις (ναι, όχι, αμφίβολο), από απαντήσεις με αμοιβαίως αποκλειόμενα στοιχεία (ύπαρξη ή απουσία) και από απαντήσεις με αριθμητικές μεταβλητές. Οι ομάδες πληροφοριών αφορούσαν: στοιχεία του ασθενή, πληροφορίες σχετικώς με τον ίκτερο, το συνυπάρχοντα κοιλιακό πόνο, την ύπαρξη άλλων συμπτωμάτων, την κατανάλωση οινοπνεύματος, το προηγούμενο ιστορικό του ασθενή καθώς και την πιθανή επαφή του με παράγοντες κινδύνου κατά τους τελευταίους 6 μήνες και τέλος, δεδομένα τα οποία προκύπτουν από τη φυσική εξέταση του ασθενή και ιδιαιτέρως από την εξέταση της κοιλιάς. Τα αποτελέσματα των παρακλινικών εξετάσεων, οι οποίες είχαν εκτελεσθεί πριν την εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο, καταγράφονταν επίσης. Στο τέλος του πρώτου μέρους της φόρμας συμπληρώνονταν η αρχική διάγνωση (με λόγια και κωδικό) με βάση προηγούμενα στοιχεία καθώς και το όνομα του εξετάζοντα ιατρού και η εμπειρία του σε έτη. Στην περίπτωση διάγνωσης ηπατίτιδας ή κίρρωσης βαθμονομήτο η βαρύτητα της νόσου σε μία κλίμακα από 1 έως 4.

Το δεύτερο μέρος αφορούσε τις παρακλινικές εξετάσεις. Για κάθε εξέταση σημειώθηκαν 17 παράγοντες, οι οποίοι σχετίζοταν με το πότε και με το γιατί έγινε η εξέταση, με τα αποτελέσματα της εξέτασης καθώς και με την επίδραση του αποτελέσματος στη διάγνωση και θεραπεία:

1. Η ταξινόμηση της παραγγελίας της εξέτασης (πρώτη, δεύτερη, κ.λ.π.).
2. Το όνομα της εξέτασης.
3. Η ημέρα νοσηλείας κατά την οποία ο ιατρός παρήγγηλε την εξέταση.
4. Ο σκοπός της εξέτασης ταξινομήτο σε τέσσερεις κατηγορίες και καταγράφοταν σε μορφή κειμένου. Οι κατηγορίες αυτές ήταν:
   a) Η εξέταση γινόταν *ρουτίνα* σε κάθε περίπτωση.
   b) Η εξέταση ελάμβανε χώρα για τον *αποκλεισμό* ή την *ανακάλυψη* μίας νόσου. Η εξέταση χρησιμοποιήθηκε όχι σ'όλες τις περιπτώσεις, αλλά για να διερευνηθεί ένα είδος ικτέρου ή μία συγκεκριμένη νόσος.
   c) Για την *επιβεβαίωση* της πιθανής διάγνωσης. Η εξέταση χρησιμοποιήθηκε για να αποδειχθεί μία συγκεκριμένη νόσος για την οποία υπήρχε υποψία με βάση τα κλινικά και παρακλινικά στοιχεία.
   d) Για την *παρακολούθηση* της πορείας.

5. Ο αριθμητικός προσδιορισμός μίας ταξινομημένης εξέτασης στην οποία οδήγησε το αποτέλεσμα της υφιστάμενης εξέτασης.
6. Τα στοιχεία, κλινικά και παρακλινικά, τα οποία οδήγησαν στην εκτέλεση της εξέτασης καταγράφονταν σε μορφή μικρού κειμένου.
7. Η ημέρα νοσηλείας κατά την οποία η εξέταση εκτελέσθηκε.
8. Η ημέρα νοσηλείας κατά την οποία έγινε γνωστό το αποτέλεσμα της εξέτασης.
9. Τα αριθμητικά αποτελέσματα της εξέτασης σημειώνονταν σε τέσσερεις ειδικές στήλες σε μονάδες επιλεγμένες από το πρόγραμμα. Οι κατηγορίες των εξετάσεων οι οποίες πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν αιματολογικές εξετάσεις, εξετάσεις σχετικώς με την ηπατική λειτουργία, ιολογικές και άλλες αριθμητικές εξετάσεις (π.χ. αμυλάση, καρκινικοί δείκτες).
10. Το αποτέλεσμα της εξέτασης σε μορφή κειμένου, όπως στις απεικονιστικές μεθόδους. Στο υπολογιστικό πρόγραμμα, ο ιατρός επέλεξε μεταξύ καθορισμένων ευρημάτων.
11. Ο αριθμός της εξέτασης, στην οποία οδήγησε το αποτέλεσμα της εν λόγω εξέτασης.
12. Το αποτέλεσμα της εξέτασης ήταν δυνατό να:
    a) *αποκλείσει* την αρχική ή άλλη εναλλακτική διάγνωση.
    b) είναι *σύμφωνο* με την πιθανολογουμένη διάγνωση.
    c) *προωθήσει* προς την τεκμηρίωση της διάγνωσης.
    d) *τεκμηριώσει* την τελική διάγνωση.
    e) *μην υφίσταται,* λόγω αδυναμίας εκτέλεσης της (π.χ. πήγμα αίματος).

Επίσης καταγράφονταν:

13. Εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης άλλαξε ή όχι την αρχική διάγνωση.
14. Η νέα πιθανή διάγνωση σε πεζή μορφή.
15. Εάν το αποτέλεσμα της εξέτασης άλλαξε ή όχι τη θεραπεία.
16. Η νέα θεραπεία σε μορφή κειμένου.
17. Η ύπαρξη επιπλοκής κατά ή μετά την εξέταση. Επίσης, εάν υπάρχουν παρατήρησεις σχετικές μ'αυτή σημειώνονταν με ναι ή όχι. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι το είδος της επιπλοκής καθώς και οποιεσδήποτε άλλες παρατηρήσεις καταγράφονταν στο τρίτο μέρος της φόρμας.

Στο τρίτο και τελευταίο μέρος, σημειώνονταν συντόμως η θεραπεία και η έκβαση της νόσου. Ακόμα αναφέρονταν οι τυχούσες επιπλοκές και οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις αναλόγως με την περίπτωση ή τις εξετάσεις. Καταρτίστηκε και υιοθετήθηκε το σύστημα βαθμονόμησης κατά Child-Pugh για την πρόγνωση του κιρρωτικού ασθενή, εάν υπήρχαν όλα τα ζητούμενα στοιχεία. Στο τελευταίο μέρος, σημειώνονταν η τελική διάγνωση τόσο σε πεζό λόγο όσο και με κωδικό αριθμό, εάν αυτή θεωρήτο σίγουρη ή όχι, τα στοιχεία βάση των οποίων θεμελειώθηκε η τελική διάγνωση καθώς και η εξέταση η οποία τελικώς την τεκμηρίωσε. Αναφέρονταν τέλος, τυχούσες επιπλοκές της νόσου (π.χ. χολαγγειίτις) καθώς και συνυπάρχουσες νόσοι (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης).

Ο κατάλογος των νόσων περιελάμβανε όλες τις καταστάσεις οι οποίες μπορούσαν να προκαλέσουν ίκτερο ενώ εμπεριείχε τις κατηγορίες, οι οποίες απαντώνται με συχνότητα μεγαλύτερη του 1% των περιπτώσεων ικτέρου, στηριζόμενες σε προϋπάρχουσες βάσεις δεδομένων [148-153] (Πίνακας 4). Λόγω της ύπαρξης ετερογένειας και έλλειψης ικανοποιητικού αριθμού περιστατικών, οι τελευταίες δύο κατηγορίες (18,19) χρησιμοποίηθησαν μερικώς στους υπολογισμούς.

Πίνακας 3. Η φόρμα συλλογής και καταγραφής κλινικών και παρακλινικών στοιχείων.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση των νόσων

1. Οξεία ιογενής ηπατίτις
    1.1 A
    1.2 B
    1.3 C
    1.4 D
    1.5 E
    1.6 Άλλες
2. Πρωτοπαθής καρκίνος του παγκρέατος ή των χοληφόρων
    2.1 Κεφαλής του παγκρέατος
    2.2 Χοληδόχος πόρος
    2.3 Φύμα του Vater
    2.4 Χοληδόχος κύστη
    2.5 Άλλοι
3. Χολολιθίαση
    3.1 Χοληδοχολιθίαση άνευ χολαγγειίτιδας
    3.2 Λιθιασική χολοκυστίτις
    3.3 Χοληδοχολιθίαση και χολαγγειίτις
    3.4 Άλλες
4. Αλκοολική ηπατική νόσος
    4.1 Αλκοολική λιπώδης διήθηση
    4.2 Αλκοολική ηπατίτις
    4.3 Αλκοολική κίρωση
    4.4 Άλλες
5. Δευτεροπαθής κακοήθεια του ήπατος
    5.1 Καρκίνος
    5.2 Λέμφωμα
    5.3 Λευχαιμία
    5.4 Άλλες
6. Φαρμακευτικός ίκτερος
    7.1 Οξύς φαρμακευτικός ίκτερος
    7.2 Χρόνιος φαρμακευτικός ίκτερος
7. Καρδιακή ανεπάρκεια
    7.1 Στάση
    7.2 Έλλειψη διάχυσης / καταπληξία
    7.3 Άλλες
8. Σηπτική κατάσταση
9. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
10. Κεραυνοβόλος ή υποξεία ηπατική ανεπάρκεια
    10.1 Ιογενής
    10.2 Τοξική
    10.3 Άλλες
11. Χρόνια ιογενής ηπατίτις
    11.1 B
    11.2 C
    11.3 D
    11.4 E
    11.5 Άλλες
12. Αυτοάνοσος ηπατίτις
13. Μη-συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία
    13.1 Σύνδρομο Gilbert
    13.2 Αιμόλυση
    13.3 Άλλες
14. Πρωτοπαθής κακοήθεια του ήπατος
    14.1 Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
        14.1.1 με κίρρωση
        14.1.2 χωρίς κίρρωση
    14.2 Καρκίνος των ενδοηπατικών χοληφόρων
    14.3 Άλλες
15. Αλιθιασική λοίμωξη του χοληφόρου δένδρου
    15.1 Αλιθιασική χολοκυστίτις
    15.2 Χολαγγειίτις άνευ χολολίθων
    15.3 Άλλες
16. Παγκρεατίτις
    16.1 Οξεία
    16.2 Χρόνια
    16.3 Άλλες
17. Καλοήθης στένωση χοληφόρων
18. Άλλες παθήσεις
    18.1 Σληρυντική χολαγγειίτις
    18.2 Νόσος του Wilson
    18.3 Έλλειψη της α-αντιτρυψίνης
    18.4 Καλοήθεις όγκοι
    18.5 Άλλες
    18.6 Άγνωστες / αμφίβολες
19. Διπλή νόσος

Η επεξεργασία των στοιχείων

Την καταγραφή και την εισαγωγή των στοιχείων στην ειδική φόρμα ακολουθούσε η εισαγωγή τους σ'ένα υπολογιστικό πρόγραμμα, το οποίο είχε αναπτυχθεί για το πρόγραμμα του Microsoft Windows 3.1. Σ'όλα τα κέντρα, τα στοιχεία καταγράφονταν σε δισκέτα και αποστέλονταν ταχυδρομικώς στην Κεντρική Υπολογιστική Μονάδα του Galway της Ιρλανδίας, όπου γινόταν η επεξεργασία τους.

Η διαγνωστική αξία των κλινικών στοιχείων για κάθε επιμέρους νόσο καθορίστηκε από την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes σε μία βάση δεδομένων, η οποία περιείχε τα πλήρη στοιχεία των 8032 περιπτώσεων ικτέρου του προγράμματος Euricterus και των νέων περιπτώσεων της μελέτης μας. Με τις αξίες των κλινικών στοιχείων κατά το θεώρημα του Bayes δόθηκε η δυνατότητα να υπολογιστεί η επιπλέον αξία των παρακλινικών εξετάσεων στη διαγνωστική διαδικασία.

Τα αριθμητικά αποτελέσματα των εξετάσεων διακρίθηκαν σε τρεις έως πέντε δέσμες. Η συχνότητα με την οποία εμφανίστηκαν τα αποτελέσματα μίας συγκεκριμένης νόσου στην κάθε δέσμη, χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό της αξίας της δέσμη αυτής κατά το θεώρημα του Bayes για τη συγκεκριμένη νόσο.

Για τα αποτελέσματα εξετάσεων σε μορφή κειμένου, προστέθηκε στο υπολογιστικό πρόγραμμα ένας κατάλογος με εντοπίσεις (π.χ. ηπατικό παρέγχυμα, χοληδόχος πόρος) και τα παθολογικά ευρήματα αυτών (π.χ. πολλαπλές μάζες, διάταση) προς διευκόλυνση της εισαγωγής και ανάλυσης αυτών των στοιχείων. Έτσι δημιουργήθηκαν περίπου εκατό ζεύγη εντόπισης-παθολογικού ευρήματος (π.χ. χοληδόχος πόρος-διάταση) Για κάθε νόσο, η συχνότητα εντοπισμού των ζευγών αυτών, χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό της αξίας τους κατά Bayes, η οποία προκύπτει από τη διαίρεση του αριθμού της παρατήρησης του ζεύγους διά του αριθμού εκτέλεσης της εξέτασης στη συγκεκριμένη νόσο. Κάθε ζεύγος εντόπισης-παθολογικού ευρήματος αποτελούσε ξεχωριστό παράγοντα κατά το θεώρημα του Bayes. Ο συνδυασμός όλων των ζευγών μίας διαγνωστικής εξέτασης χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό της αξίας της εξέτασης αυτής. Σε κάθε νόσο, οι μέσες τιμές αυτών των εξετάσεων καθόρισαν τη συμμετοχή της κάθε εξέτασης στην τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Το ποσοστό το οποίο προσθέτει μία εξέταση στην τεκμηρίωση της τελικής διάγνωσης υπολογίζεται αφαιρώντας την προϋπάρχουσα πιθανότητα της διάγνωσης να είναι σωστή από την πιθανότητα που προκύπτει μετά την προσθήκη του αποτελέσματος της συγκεκριμένης εξέτασης στο προϋπάρχον κλινικό και παρακλινικό υλικό. Για κάθε νόσο,

υπολογίσθηκε η μέση τιμή της συμμετοχής της κάθε διαγνωστικής εξέτασης. Με την εφαρμογή του θεωρήματος του Bayes, η πιθανότητα μίας περίπτωσης ικτέρου να οφείλεται σε μία από τις καθορισμένες νόσους υπολογίσθηκε για κάθε νόσο με τον παρακάτω τύπο:

P/D1(f1-n) = [f1/D1*f2/D1…*fn/D1] / [f1/(D1-17)*f2/(D1-17)…*fn/(D1-17)],

όπου P είναι η υπολογισμένη πιθανότητα της νόσου, D1-17 οι 17 κατηγορίες νοσημάτων και f(1-n) οι παρατηρούμενες συχνότητες του κάθε κλινικού και παρακλινικού ευρήματος από 1 έως n, που χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό. Η παράμετρος P είναι πράγματι, μία μέτρηση της συμβατότητας του μοντέλου του διαγνωστικού τεκμηρίου της συγκεκριμένης νόσου, εφόσον η αρχική πιθανότητα (prior probability), ένας αβέβαιος παράγοντας, δεν χρησιμοποιείται στον προαναφερόμενο τύπο. Η συμμετοχή της κάθε διαγνωστικής μεθόδου ποικίλλει αναλόγως με τα υπάρχοντα στοιχεία στη κάθε περίπτωση. Εκτός από το μέσο ποσοστό της αύξησης της διαγνωστικής πιθανότητας, το οποίο προκάλεσε κάθε εξέταση, υπολογίσθηκε επιπλέον η μέση απόκλιση του για κάθε νόσο.

Όταν διερευνάται μία περίπτωση ικτέρου, η τελική διάγνωση είναι ακόμα άγνωστη. Την αύξηση της διαγνωστικής πιθανότητας, την οποία προκαλεί μία εξέταση κατά τη διερεύνηση της περίπτωσης, υπολογίζεται με βάση τη διάγνωση, η οποία εμφανίζεται ως πιθανότερη κατά το θεώρημα του Bayes σ’αυτή τη χρονική στιγμή. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή η διάγνωση είναι και η τελική διάγνωση.

Ασθενείς

Στη μελέτη περιελήφθησαν 1940 ασθενείς με ίκτερο άγνωστης αιτιολογίας οι οποίοι εισήχθησαν σε ένα από τα 47 νοσοκομεία 17 χωρών, τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη, κατά τη χρονική περίοδο 1-12-1993 έως 30-5-97. Οι περισσότερες περιπτώσεις συλλέγησαν σε παθολογικές κλινικές, ενώ λιγότερες σε χειρουργικές. Στην Κλινική της Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου καταγράφησαν 78 περιπτώσεις από το συγγραφέα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ταξινόμηση των νοσηρών καταστάσεων οι οποίες προκάλεσαν ίκτερο στους 1940 ασθενείς φαίνεται στον Πίνακα 5. Τις τέσσερεις κατηγορίες, οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερες από 200 περιπτώσεις αποτελούν, ξεκινώντας από τη μεγαλύτερη, η χολολιθίαση, το πρωτοπαθές καρκίνωμα του παγκρέατος ή των χοληφόρων, η οξεία ιογενής ηπατίτις και η αλκοολική ηπατική νόσος.

Στη διαγνωστική διαδικασία χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 24 διαφορετικές εξετάσεις ή ομάδες εξετάσεων (π.χ. ιολογικές εξετάσεις, εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Πίνακας 6). Οι ομάδες "άλλες αριθμητικές εξετάσεις" (ON(num)) όπως και "άλλες εξετάσεις βάση κειμένου" συμπεριλάμβαναν τις εξετάσεις οι οποίες ζητήθηκαν λιγότερες φορές. Συνολικώς, χρησιμοποιήθηκαν 9251 εξετάσεις, οι οποίες απέφεραν περίπου 50.000 πληροφορίες. Αριθμητικά ή δυαδικά αποτελέσματα είχαν 5853 εξετάσεις, ενώ για 3398 καταγράφηκε το αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου. Για την τεκμηρίωση μίας διάγνωσης χρησιμοποιήθηκαν μέσο όρο 4,8 διαγνωστικές μέθοδοι και 25,8 παρακλινικά στοιχεία, σε σύγκριση με τα 81 κλινικα στοιχεία. Οι αριθμοί αυτοί για κάθε όμαδα νοσημάτων διαφοροποιούνται και εξαρτώνται από το εάν η ταξινόμηση των περιπτώσεων έγινε κατά την τελική διάγνωση ή την πιθανολογούμενη διάγνωση της στιγμής (Πίνακες 6 και 7). Οι κατηγορίες του πρωτοπαθούς καρκινώματος του παγκρέατος ή των χοληφόρων, της χολολιθίασης και της αλκοολικής ηπατικής νόσου κατανάλωσαν τη μεγαλύτερη μερίδα (53-55%) των διαγνωστικών μεθόδων, ενώ στις ομάδες του φαρμακευτικού ικτέρου, της κεραυνοβόλου ή υποξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της αυτοάνοσου ηπατίτιδας και της αλκοολικής ηπατικής νόσου οι ιατροί παράγγειλαν τις περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις ανά περίπτωση (5,6-6,1).

Ο πίνακας 8 δείχνει τη διαδοχική κατανομή των εξετάσεων. Στην πλειοψηφία των ικτερικών ασθενών, η πρώτη διαγνωστική εξέταση αποτελούσε αυτή της ηπατικής λειτουργίας (LFTs), ενώ η γενική εξέταση αίματος (HT) και το υπερηχογράφημα (US) ήταν η συχνότερη δεύτερη και τρίτη εξέταση αντιστοίχως. Οι ιολογικές (VM) και οι ON (num) ήταν άλλες διαγνωστικές εξετάσεις οι οποίες έγιναν αρκετά συχνά στην αρχή της διαγνωστικής διαδικασίας. Στους πίνακες 9 και 10 φαίνεται η διαδοχική κατανομή των

Πίνακας 5. Η κατανομή των νοσηρών καταστάσεων

1	Οξεία ιογενής ηπατίτις	223	11,5%
	Άνευ προσδιορισμού	3	
	A	30	
	B	137	
	C	17	
	D	2	
	E	0	
	Άλλες	34	
2	Πρωτοπαθής καρκίνος του παγκρέατος ή των χοληφόρων	356	18,4%
	Άνευ προσδιορισμού	9	
	Κεφαλής του παγκρέατος	186	
	Χοληδόχος πόρος	100	
	Φύμα του Vater	30	
	Χοληδόχος κύστη	15	
	Άλλοι	16	
3	Χολολιθίαση	426	22,0%
	Άνευ προσδιορισμού	14	
	Χοληδοχολιθίαση άνευ χολαγγειίτιδας	185	
	Λιθιακή χολοκυστίτις	67	
	Χοληδοχολιθίαση και χολαγγειίτις	134	
	Άλλες	26	
4	Αλκοολική ηπατική νόσος	211	11,9%
	Άνευ προσδιορισμού	1	
	Αλκοολική λιπώδης διήθηση	9	
	Αλκοολική ηπατίτις	46	
	Αλκοολική κίρρωση	135	
	Άλλες	20	
5	Δευτεροπαθής κακοήθεια του ήπατος	87	4,5%
	Άνευ προσδιορισμού	5	
	Καρκίνος	72	
	Λέμφωμα	5	
	Λευχαιμία	2	
	Άλλες	3	
6	Φαρμακευτικός ίκτερος	40	2,1%
	Άνευ προσδιορισμού	9	
	Οξύς φαρμακευτικός ίκτερος	29	
	Χρόνιος φαρμακευτικός ίκτερος	2	
7	Καρδιακή ανεπάρκεια	20	1,0%
	Άνευ προσδιορισμού	2	
	Στάση	15	
	Έλλειψη διάχυσης / καταπληξία	2	
	Άλλες	1	
8	Σηπτική κατάσταση	14	0,7%

9 Πρωτοπαθής χολική κίρρωση		28	1,4%
10 Κεραυνοβόλος ή υποξεία ηπατική ανεπάρκεια		20	1,0%
Άνευ προσδιορισμού	0		
Ιογενής	5		
Τοξική	6		
Άλλες	9		
11 Χρόνια ιογενής ηπατίτις		77	4%
Άνευ προσδιορισμού	1		
B	24		
C	37		
D	3		
E	7		
Άλλες	5		
12 Αυτοάνοσος ηπατίτις		19	1,0%
13 Μη-συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία		26	1,3%
Άνευ προσδιορισμού	1		
Σύνδρομο Gilbert	11		
Αιμόλυση	12		
Άλλες	2		
14 Πρωτοπαθής κακοήθεια του ήπατος		71	3,7%
Άνευ προσδιορισμού	16		
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	51		
Καρκίνος των ενδοηπατικών χοληφόρων	4		
15 Αλιθιασική λοίμωξη του χοληφόρου δένδρου		23	1,2%
Άνευ προσδιορισμού	1		
Αλιθιασική χολοκυστίτις	5		
Χολαγγειίτις άνευ χολολίθων	15		
Άλλες	2		
16 Παγκρεατίτις		52	2,7%
Άνευ προσδιορισμού	0		
Οξεία	45		
Χρόνια	7		
Άλλες	0		
17 Καλοήθης στένωση χοληφόρων		24	1,2%
18 Άλλες παθήσεις		102	5,3%
Άνευ προσδιορισμού	3		
Σληρυντική χολαγγειίτις	10		
Νόσος του Wilson	1		
Έλλειψη της α-αντιτρυψίνης	0		
Καλοήθεις όγκοι	1		
Άλλες	72		
Άγνωστες / αμφίβολες	37		
19 Διπλή νόσος		99	5,1%
Σύνολο		1940	100%

Πίνακας 6. Η κατανομή των εξετάσεων οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν, με βάση την **τελική διάγνωση** των περιπτώσεων σε κάθε κατηγορία νοσηρών καταστάσεων.

		Νόσοι																		
Εξέταση	**Σύνολο**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Αγγειογραφία	7		3												3				1	
Αρτηριογραφία	7		3							1		1			2					
Ασκίτης	34		2	1	18	2		1				3			2				2	3
Αυτοψία	7		1	1	1	1													2	1
CT	397	3	175	39	22	30	5		2	1	1	7	3		23	3	18	8	32	25
CT με σκιαγραφικό	58	1	23	12	2	1	2			1		1			3		4	2	4	2
PTC	135		90	13		4			1						2	1	1	5	13	5
ECG	14		2		4	1		6									1			
Ενδοσκόπηση	79	1	12	6	34	4				1	1	4	1	1	1			1	3	9
Ενδοσκοπικό US	11		2	1	3	1						1			2				1	
ERCP	591	1	205	249	3	17	7	1	2	1		2	3		6	8	12	15	33	26
Ιστο-/κυτταρολογική	248	7	49		46	22	17			17	3	23	8		18		1	3	26	8
HT	1600	103	276	388	223	68	45	13	18	14	25	41	15	31	61	22	51	16	95	95
Λαπαροσκόπηση	19		7	11						1									1	
LFTs	2394	260	407	526	298	113	69	26	16	24	36	90	23	33	90	30	63	25	143	122
MRI	13		8		1							1							1	2
ON(num)	1131	45	190	216	192	45	36	14	9	33	21	19	22	20	67	7	64	4	65	62
Λαπαροτομία	99		46	31	1	1									1	2	6	2	5	4
Άλλες βάση κειμένου	200	4	24	28	31	13	7	9	9	3		11	4	2	10	3	2	2	16	22
Σπινθηρογράφημα	1								1											
US	1416	73	244	384	178	62	30	18	10	11	15	53	13	16	57	19	44	16	91	82
US Doppler	21	1	1		7		1			3		2			2				1	3
VM	728	299	29	50	108	8	24	5	4	9	12	53	15	5	23	3	3	3	41	34
Ακτινογραφία	41		5	4	11	7	1	5						1	1		4			2
Συνολικός αριθμός εξετάσεων	9251	798	1804	1960	1183	400	244	98	72	120	114	312	107	109	374	98	274	102	575	507
Μέσος όρος	4,77	3,58	5,07	4,60	5,61	4,60	6,10	4,90	5,14	4,29	5,70	4,05	5,63	4,19	5,27	4,26	5,27	4,25	4,64	5,12

CT: αξονική τομογραφία, PTC: διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία, ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα, US: υπερηχογράφημα, ERCP: ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία, HT: γενική αίματος, LFTs: βιοχημική ηπατική λειτουργία, MRI: μαγνητική τομογραφία, ON(num): άλλες αριθμητικές εξετάσεις, VM: ιολογικές εξετάσεις.

Πίνακας 7. Η κατανομή των εξετάσεων οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν, με βάση την **πιθανή διάγνωση** των περιπτώσεων σε κάθε κατηγορία νοσηρών καταστάσεων.

Εξέταση	Σύνολο	Νόσοι 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Αγγειογραφία	7	1	2			1									2				1	
Αρτηριογραφία	7		2									1			3			1		
Ασκίτης	34			1	21	2		1				3			1				3	2
Αυτοψία	7			1	3		1												2	
CT	397	11	140	67	34	34	7		2		1	10		2	20	4	18	6	29	12
CT με σκιαγραφικό	58	1	17	14	2	1	1			1		1		1	3	1	5	2	4	4
PTC	135	2	64	25		11			1		1	1		1	1	3			23	3
ECG	14		2		4			6									1		1	
Ενδοσκόπηση	79	2	10	6	37	4	1					5	3	1			1		4	5
Ενδοσκοπικό US	11		2	1	4	1						1			1				1	
ERCP	591	9	149	270	9	28	6	1	3		1	5	2	3	6	8	15	7	59	10
Ιστο-/κυτταρολογική	248	14	35	18	56	25	11		1	12	3	21	6	2	12	1		1	25	4
HT	1600	127	226	429	253	84	32	16	23	8	13	47	4	23	42	22	54	9	136	52
Λαπαροσκόπηση	19		3	13		1													2	
LFTs	2394	287	337	595	337	131	60	29	19	13	24	93	11	25	63	32	66	13	189	70
MRI	13		7		1										2					3
ON(num)	1131	67	144	251	211	53	26	15	14	20	7	33	11	17	41	11	62	3	101	44
Λαπαροτομία	99	1	32	45	2	2						1		2	1	1	3		9	
Άλλες βάση κειμένου	200	6	26	37	38	9	4	10	8	2	1	13		6	5	2	5		18	10
Σπινθηρογράφημα	1								1											
US	1416	96	194	422	205	78	24	20	10	8	10	53	7	15	40	22	47	6	116	43
US Doppler	21	2	1		8					1		2			2				2	3
VM	728	316	25	66	121	9	18	6	5	5	7	49	8	4	17	1	4	1	49	17
Ακτινογραφία	41	1	6	6	12	4		5	2					1	2		1		1	
Συνολικός αριθμός εξετάσεων	9251	943	1424	2267	1358	478	191	109	89	70	68	339	52	103	264	108	282	49	775	282

Πίνακας 8. Διαδοχική κατανομή των διαγνωστικών εξετάσεων

Όλες οι περιπτώσεις ικτέρου					
1η εξέταση	LFTs (80%)	HT (10%)	US (7%)	VM (1%)	ON (num) (1%)
2η εξέταση	HT (53%)	LFTs (15%)	US (10%)	VM (9%)	ON (num) (7%)
3η εξέταση	US (28%)	ON (num) (26%)	VM (18%)	HT (9%)	CT (5%)
4η εξέταση	US (31%)	ON (num) (15%)	ERCP (13%)	VM (8%)	CT (8%)
5η εξέταση	ERCP (17%)	LFTs (17%)	US (16%)	ON (num) (10%)	VM (9%)

Πίνακας 9. Διαδοχική κατανομή των εξετάσεων με βάση την **τελική διάγνωση**

Οξεία ιογενής ηπατίτις					
1η εξέταση	LFTs (89%)	HT (7%)	VM (2%)	US (2%)	
2η εξέταση	VM (51%)	HT (35%)	LFTs (9%)	US (4%)	ON (num) (1%)
3η εξέταση	VM (72%)	ON (num) (11%)	US (11%)	LFTs (5%)	HT (1%)
4η εξέταση	US (38%)	VM (29%)	LFT (14%)	ON (num) (8%)	CT (4%)
5η εξέταση	VM (45%)	LFTs (23%)	US (15%)	ON (num) (8%)	Ιστολογική (5%)

Καρκίνος του παγκρέατος και των χοληφόρων					
1η εξέταση	LFTs (76%)	HT (10%)	US (9%)	ERCP (4%)	CT (1%)
2η εξέταση	HT (48%)	LFTs (16%)	US (14%)	ON (num) (8%)	CT,ERCP (5%)
3η εξέταση	ON (num) (27%)	US (24%)	CT (15%)	ERCP (11%)	HT (9%)
4η εξέταση	US (28%)	CT (20%)	ERCP (17%)	ON(num) (9%)	PTC (8%)
5η εξέταση	ERCP (24%)	CT (21%)	PTC (12%)	US (8%)	ON (num) (7%)

Χολολιθίαση					
1η εξέταση	LFTs (80%)	HT (10%)	US (9%)	Άλλες κειμένου (1%)	VM (1%)
2η εξέταση	HT (63%)	LFTs (16%)	US (10%)	ON (num) (5%)	ERCP (4%)
3η εξέταση	US (41%)	ON (num) (29%)	HT (9%)	VM (7%)	ERCP (6%)
4η εξέταση	US (38%)	ERCP (29%)	ON (num) (10%)	LFTs (8%)	CT (5%)
5η εξέταση	ERCP (35%)	LFTs (25%)	US (14%)	CT (8%)	ON (num) (5%)

Αλκοολική ηπατική νόσος					
1η εξέταση	LFTs (83%)	HT (9%)	US (6%)	VM (1%)	ON (num) (1%)
2η εξέταση	HT (70%)	LFTs (13%)	ON (num) (9%)	US (6%)	VM (8%)
3η εξέταση	ON (num) (34%)	US (29%)	VM (14%)	HT (10%)	LFTs (6%)
4η εξέταση	US (29%)	ON (num) (22%)	VM (15%)	LFTs (9%)	Άλλες κειμένου (8%)
5η εξέταση	US (23%)	VM (18%)	ON (num) (14%)	LFTs (12%)	Ιστολογική (8%)

Πίνακας 10. Διαδοχική κατανομή των εξετάσεων με βάση την **πιθανή διάγνωση**

Οξεία ιογενής ηπατίτις					
1η εξέταση	LFTs (87%)	HT (8%)	VM (3%)	US (2%)	
2η εξέταση	VM (47%)	HT (36%)	LFTs (9%)	US (6%)	ON (num) (1%)
3η εξέταση	VM (66%)	US (13 %)	ON (num) (10%)	LFTs (6%)	Ιστολογική (2%)
4η εξέταση	US (27%)	VM (23%)	ON (num) (8%)	LFTs (8%)	HT (4%)
5η εξέταση	VM (38%)	LFTs (20%)	US (16%)	ON (num) (13%)	CT (5%)

Καρκίνος του παγκρέατος και των χοληφόρων					
1η εξέταση	LFTs (76%)	US (11%)	HT (9%)	ERCP (3%)	
2η εξέταση	HT (54%)	LFTs (19%)	US (17%)	ON (num) (7%)	CT (7%)
3η εξέταση	ON (num) (24%)	US (23%)	CT (18%)	ERCP (10%)	HT (9%)
4η εξέταση	US (25%)	CT (20%)	ERCP (17%)	ON(num) (10%)	PTC (8%)
5η εξέταση	ERCP (26%)	CT (20%)	LFTs (11%)	PTC (9%)	US (9%)

Χολολιθίαση					
1η εξέταση	LFTs (78%)	HT (11%)	US (9%)	ON (num) (1%)	
2η εξέταση	HT (59%)	LFTs (18%)	US (10%)	ON (num) (6%)	ERCP (4%)
3η εξέταση	US (40%)	ON (num) (29%)	HT (11)	VM (7%)	ERCP (6%)
4η εξέταση	US (35%)	ERCP (28%)	ON (num) (11%)	CT (8%)	LFTs (6%)
5η εξέταση	ERCP (30%)	LFTs (23%)	US (12%)	CT (10%)	ON (num) (5%)

Αλκοολική ηπατική νόσος					
1η εξέταση	LFTs (84%)	HT (9%)	US (6%)	VM (2%)	
2η εξέταση	HT (67%)	LFTs (13%)	ON (num) (8%)	US (7%)	VM (4%)
3η εξέταση	ON (num) (32%)	US (28%)	VM (15%)	HT (11%)	Άλλες βάση κειμένου (3%)
4η εξέταση	US (29%)	ON (num) (20%)	VM (17%)	LFTs (9%)	CT (5%)
5η εξέταση	US (23%)	VM (15%)	ON (num) (14%)	LFTs (13%)	Ιστολογική (10%)

παρακλινικών εξετάσεων, οι οποίες παραγγέλθηκαν αναλόγως της περίπτωσης, εάν δηλαδή υφίσταντο πιθανή ή τελική διάγνωση σε μία από τις τέσσερεις καταγραφόμενες συχνότερες παθήσεις. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κατανομή μεταξύ τελικών και πιθανών διαγνωσμένων νοσηρών καταστάσεων. Στις χειρουργικές κατηγορίες (χολολιθίαση, καρκίνος του παγκρέατος και των χοληφόρων) οι απεικονιστικές μέθοδοι εμφανίστηκαν νωρίτερα στην κατανομή, ενώ στις παθολογικές καταστάσεις (οξεία ιογενής ηπατίτις, αλκοολική ηπατική νόσος) οι διάφορες εξετάσεις αίματος, όπως VM και ON (num), παρατηρήθηκαν συχνότερα στην αρχή της διαδοχής.

Οι απλές εξετάσεις για screening και αποκάλυψη των νοσημάτων (π.χ. LFTs, HT, ON (num), VM) χρησιμοποιήθηκαν τις πρώτες ημέρες, ενώ οι εξετάσεις, οι οποίες επιβεβαιώνουν τη διάγνωση (π.χ. ERCP, PTC, CT, MRI, λαπαροτομία) παραγγέλθηκαν εκ των υστέρων (Πίνακας 11).

Ο συνηθέστερος σκοπός της παραγγελίας μίας εξέτασης ήταν ο αποκλεισμός ή η ανακάλυψη μίας νόσου (Πίνακας 12). Στις κατηγορίες της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και της παγκρεατίτιδας, οι εξετάσεις εκτελέσθηκαν συχνότερα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ενώ στις περιπτώσεις χολολιθίασης οι περισσότερες εξετάσεις γίνονταν ρουτίνα. Η κατανομή άλλαξε ελάχιστα όταν χρησιμοποιήθηκε η πιθανή διάγνωση κατά την παραγγελία της εξέτασης αντί της τελικής (Πίνακας 13).

Οι διαγνωστικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνήθως για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ήταν η αγγειογραφία, η εγχείρηση, η ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση, η CT με χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας, η αυτοψία, η ERCP και η PTC (Πίνακας 14). Αντιθέτως, οι LFTs και η HT παραγγέλθηκαν τις περισσότερες φορές ως εξέταση ρουτίνας. Οι υπόλοιπες εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν συνήθως για τον αποκλεισμό ή την ανακάλυψη μίας πιθανής διάγνωσης. Η αναλογία “επιβεβαίωση” προς “αποκλεισμός/ανακάλυψη” είναι

η χαμηλότερη για ενδοσκόπηση (0,24) και η υψηλότερη για λαπαροτομία (84), ενώ η αναλογία "επιβεβαίωση" προς "ρουτίνα" είναι η χαμηλότερη για LFTs (0,6) και η υψηλότερη για ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση (84). Για την CT σημειώθηκε η υψηλότερη αναλογία "αποκλεισμός/ανακάλυψη" προς "ρουτίνα" (201) και για LFTs η χαμηλότερη (0,27).

Πίνακας 11. Η μέση ημέρα νοσηλείας κατά την οποία παραγγέλθηκαν οι εξετάσεις

Εξέταση	Μέση ημέρα νοσηλείας	Εξέταση	Μέση ημέρα νοσηλείας
LFTs	1	Ασκίτης	3
HT	1	Άλλες βάση κειμένου	3
US	1	Ενδοσκοπικό US	4
ON (num)	1	PTC	4
ECG	1	Αρτηριογραφία	4
Ακτινογραφία	1	Σπινθηρογράφημα	5
VM	2	Λαπαροσκόπηση	5
US Doppler	2	Ιστολογική/κυτταρολογική	5
Ενδοσκόπηση	2	Αγγειογραφία	6
CT	3	MRI	7
CT με σκιαγραφικό	3	Λαπαροτομία	7
ERCP	3	Αυτοψία	11

Πίνακας 12. Ο σκόπος της παραγγελίας των εξετάσεων ανά νόσο, με βάση την τελική διάγνωση.

		Νόσος																		
Σκοπός	Σύνολο	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Ρουτίνα	2472	213	461	620	294	100	39	35	22	31	23	94	10	20	90	27	68	20	162	145
Αποκλεισμός/ανακάλυψη	3045	224	537	539	504	118	87	34	23	40	48	134	46	45	146	23	63	46	221	167
Επιβεβαίωση	2209	282	522	457	169	99	40	11	17	34	19	61	18	20	83	21	101	23	112	120
Παρακολούθηση	883	49	151	186	149	32	51	16	8	12	22	12	10	11	41	10	38	7	41	37
Δεν σημειώθηκε	640	30	133	158	67	51	27	2	2	3	2	11	23	13	14	17	4	6	39	38

Πίνακας 13. Ο σκόπος της παραγγελίας των εξετάσεων ανά νόσο, με βάση την πιθανή διάγνωση.

		Νόσος																		
Σκοπός	Σύνολο	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Ρουτίνα	2474	240	359	698	338	126	32	37	24	19	20	91	7	24	68	31	66	8	194	92
Αποκλεισμός/ανακάλυψη	3045	274	385	670	586	144	72	39	24	14	23	134	23	35	86	34	73	13	325	91
Επιβεβαίωση	2209	313	437	533	198	122	34	11	24	26	7	81	13	21	65	11	92	22	135	64
Παρακολούθηση	883	60	122	214	156	37	36	16	8	3	15	20	9	8	33	16	36	2	68	24
Δεν σημειώθηκε	640	56	121	152	80	49	17	6	9	8	3	13	0	15	12	16	15	4	53	11

Πίνακας 14. Σκοπός της κάθε εξέτασης

Εξέταση	Ρουτίνα	Αποκλεισμός Ανακάλυψη	Επιβεβαίωση	Παρακο-λούθηση	Δεν σημειώθηκε
Αγγειογραφία		14%	86%		
Αρτηριογραφία		71%	29%		
Ασκίτης		71%	24%	6%	
Αυτοψία		29%	57%	14%	
CT		51%	42%	3%	5%
CT με σκιαγραφικό		36%	60%		4%
PTC	4%	16%	39%	10%	21%
ECG	21%	64%	14%		
Ενδοσκόπηση	1%	71%	15%	6%	6%
Ενδοσκοπικό US		55%	36%	9%	
ERCP		31%	54%	3%	10%
Ιστολογική/κυτταρολογική		21%	72%	1%	6%
HT	49%	24%	8%	12%	7%
Λαπαροσκόπηση	5%	32%	47%		16%
LFTs	50%	13%	11%	19%	7%
MRI		54%	46%		
ON (num)	27%	36%	17%	12%	8%
Λαπαροτομία		10%	76%		13%
Άλλες βάση κειμένου	6%	47%	30%	2%	16%
Σπινθηρογράφημα			100%		
US	7%	57%	29%	2%	4%
US Doppler		90%	10%		
VM	9%	51%	34%	2%	5%
Ακτινογραφία	22%	44%	15%	5%	15%

Έχουν επίσης καταγραφεί τα ζεύγη των εξετάσεων, οι οποίες προκαλούνται από το αποτέλεσμα μίας άλλης. Παρατηρήθηκαν κυρίως στις ομάδες του καρκινώματος του παγκρέατος και των χοληφόρων (10), της αλκοολικής κίρρωσης (6) και της χολολιθίασης (4). Στις περιπτώσεις καρκινώματος του παγκρέατος και των χοληφόρων, την ERCP ακολούθησαν 27 φορές οι LFTs, 26η CT, 25 η PTC και 14 λαπαροτομία, ενώ σε 13 περιπτώσεις λιθιάσης η ERCP προκάλεσε την εκτέλεση λαπαροτομίας για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Το αποτέλεσμα της διαγνωστικής εξέτασης ήταν σύμφωνο με την πιθανή διάγνωση στο 49% όλων των περιπτώσεων, ενώ το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 24% έως 67% για τις ξεχωριστές κατηγορίες (Πίνακες 15 και 16). Στο 17% (6-30%) των περιπτώσεων το αποτέλεσμα προώθησε την πιθανή διάγνωση και στο 16% (6-30%) τεκμηρίωσε τη διάγνωση. Το αποτέλεσμα της διαγνωστικής μεθόδου απέκλεισε την πιθανή ή εναλλακτική διάγνωση σε ποσοστό 6% (2-17%). Στο 3% των εξετάσεων δεν υπήρχε αποτέλεσμα λόγω αδυναμίας εκτέλεσης της εξέτασης (π.χ. διατεταμένες έλικες λεπτού εντερού κατά το US), ενώ στο 9% δεν σημειώθηκε καθόλου. Μόνο στις περιπτώσεις όπου η πιθανή διάγνωση ήταν η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, το ποσοστό των εξετάσεων οι οποίες τεκμηρίωσαν τη διάγνωση υπερέβη το ποσοστό των εξετάσεων οι οποίες συμφωνούσαν με την πιθανή διάγνωση.

Η αγγειογραφία, η αυτοψία, η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση και η λαπαροτομία αποτελούσαν τις εξετάσεις οι οποίες τεκμηρίωσαν τη διάγνωση στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ τα αποτελέσματα της HT, των LFTs, του US Doppler, της ακτινογραφίας, της εξέτασης του ασκίτη, της ενδοσκόπησης και των ON (num) ήταν συνήθως σύμφωνα μόνο με την πιθανή διάγνωση (Πίνακας 17). Η αρτηριογραφία, η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και η ERCP αποτελούσαν εξέτασεις οι οποίες παρέμεναν συχνότερα άνευ αντικρύσματος, λόγω αδυναμίας εκτέλεσης τους, ενώ η εκτέλεση της CT με χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας ενδοφλεβίως, του US Doppler και της λαπαρατομίας πραγματοποιήθηκε σ’όλες τις περιπτώσεις.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων αναφορικώς με την πιθανή διάγνωση για όλες τις περιπτώσεις και για κάθε ατηγορία νοσηρών καταστάσεων με βάση την τελική διάγνωση.

		Νόσοι																		
Αποτέλεσμα	Σύνολο	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Τεκμηριώνει	16%	26%	16%	17%	11%	15%	7%	14%	13%	24%	11%	21%	15%	14%	14%	18%	14%	15%	14%	14%
Προωθεί	17%	16%	21%	15%	14%	13%	13%	17%	21%	24%	18%	22%	23%	15%	18%	12%	13%	15%	12%	17%
Σύμφωνο	49%	44%	46%	52%	56%	54%	49%	45%	56%	33%	47%	39%	36%	42%	53%	49%	53%	46%	49%	47%
Αποκλείει	6%	6%	5%	3%	10%	2%	10%	9%	6%	8%	15%	7%	13%	17%	3%	6%	6%	4%	11%	7%
Δεν υφίσταται	3%	4%	4%	3%	1%	5%	3%	3%	1%	5%	3%	2%	3%	2%	4%	3%	6%	8%	6%	5%
Δεν σημειώθηκε	9%	5%	8%	9%	8%	12%	5%	11%	4%	7%	6%	9%	10%	10%	7%	11%	7%	13%	8%	11%

Πίνακας 16. Αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων αναφορικώς με την πιθανή διάγνωση για όλες τις περιπτώσεις και για κάθε κατηγορία νοσηρών καταστάσεων με βάση την πιθανή διάγνωση τη χρονική στιγμή της εξέτασης.

		Νόσοι																		
Αποτέλεσμα	Σύνολο	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Τεκμηριώνει	16%	24%	17%	16%	11%	14%	8%	15%	12%	30%	12%	19%	17%	13%	14%	23%	16%	6%	16%	11%
Προωθεί	17%	18%	19%	16%	15%	15%	14%	16%	22%	30%	28%	24%	13%	19%	17%	9%	15%	6%	17%	16%
Σύμφωνο	49%	44%	47%	51%	56%	52%	50%	44%	45%	24%	32%	38%	48%	43%	54%	51%	49%	67%	46%	47%
Αποκλείει	6%	8%	4%	5%	9%	4%	9%	12%	9%	6%	3%	5%	12%	9%	2%	5%	7%	2%	11%	5%
Δεν υφίσταται	3%	3%	5%	3%	2%	3%	2%	3%	6%	0%	4%	3%	6%	5%	5%	8%	4%	4%	2%	4%
Δεν σημειώθηκε	9%	3%	8%	10%	7%	12%	16%	11%	6%	10%	21%	12%	4%	12%	6%	5%	9%	14%	7%	16%

Πίνακας 17. Αποτελέσματα της κάθε διαγνωστικής εξέτασης αναφορικώς με την πιθανή διάγνωση για όλες τις περιπτώσεις ικτέρου.

Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
Αγγειογραφία	86%	0%	14%	0%	0%	0%
Αρτηριογραφία	43%	0%	28%	0%	14%	14%
Ασκίτης	12%	23%	65%	15%	3%	3%
Αυτοψία	86%	0%	14%	0%	0%	0%
CT	33%	20%	31%	7%	4%	5%
CT με σκιαγραφικό	40%	29%	21%	5%	0%	5%
PTC	37%	19%	29%	1%	6%	7%
ECG	14%	14%	14%	36%	7%	14%
Ενδοσκόπηση	10%	13%	48%	9%	11%	9%
Ενδοσκοπικό US	36%	9%	18%	18%	0%	18%
ERCP	50%	17%	14%	4%	12%	3%
Ιστολογική/κυτταρολογική	78%	6%	6%	2%	3%	4%
HT	2%	10%	68%	4%	3%	12%
Λαπαροσκόπηση	42%	16%	32%	0%	5%	5%
LFTs	3%	9%	74%	3%	1%	11%
MRI	54%	15%	15%	0%	8%	8%
ON (num)	7%	19%	48%	10%	2%	13%
Λαπαροτομία	70%	9%	15%	3%	0%	3%
Άλλες βάση κειμένου	25%	25%	26%	11%	7%	7%
Σπινθηρογράφημα	100%	0%	0%	0%	0%	0%
US	15%	32%	35%	9%	4%	4%
US Doppler	5%	24%	57%	10%	0%	5%
VM	29%	21%	27%	13%	2%	7%
Ακτινογραφία	5%	7%	56%	12%	5%	15%

Ο Πίνακας 18 δείχνει τα αποτελέσματα των επτά συχνότερων διαγνωστικών εξετάσεων σχετικώς με την πιθανή διάγνωση στις πέντε μεγαλύτερες κατηγορίες νοσήματων. Στην ομάδα της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, οι ιολογικές και ιστολογικές εξετάσεις ήταν οι περισσότερο αποτελεσματικές. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της αλκοολικής ηπατικής νόσου, του παγκρεατικού ή χολικού καρκίνου και των ηπατικών μεταστάσεων, η καλύτερη εξέταση φαίνεται να είναι η ιστολογική, ενώ είναι χρήσιμες και οι απεικονιστικές εξετάσεις (US, CT, ERCP, PTC), όπως και στις περιπτώσεις λιθιασικής αιτιολογίας του ικτέρου. Η HT και οι LFTs συμφωνούσαν και εδώ μόνο με την πιθανή διάγνωση και δεν διευκρίνησαν την αιτία του ικτέρου.

Πίνακας 18. Αποτελέσματα των επτά συχνότερων διαγνωστικών εξετάσεων αναφορικώς με την πιθανή διάγνωση για τις πέντε μεγαλύτερες κατηγορίες νοσημάτων.

Οξεία ιογενής ηπατίτις						
Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
VM	57%	27%	7%	6%	5%	15%
LFTs	2%	10%	8%	4%	1%	3%
HT	3%	14%	61%	3%	12%	7%
US	8%	13%	48%	21%	6%	4%
ON (num)	10%	18%	42%	15%	6%	9%
Ιστολογική/κυτταρολογική	64%	14%	14%	0%	7%	0%
CT	0%	27%	55%	18%	0%	0%

Καρκίνος του παγκρέατος και των χοληφόρων						
Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
LFTs	5%	8%	74%	1%	1%	11%
HT	4%	8%	69%	4%	7%	4%
US	6%	42%	37%	7%	6%	2%
ERCP	38%	28%	14%	3%	15%	2%
CT	35%	22%	32%	5%	4%	1%
PTC	34%	17%	30%	2%	8%	9%
Ιστολογική/κυτταρολογική	77%	6%	9%	0%	6%	3%

Χολολιθίαση						
Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
LFTs	3%	8%	75%	2%	1%	6%
HT	0%	11%	73%	3%	2%	11%
US	18%	34%	33%	7%	3%	4%
ERCP	21%	12%	13%	3%	8%	1%
ON (num)	1%	17%	58%	5%	1%	18%
CT	31%	18%	25%	12%	6%	7%
VM	5%	17%	38%	23%	3%	15%

Αλκοολική ηπατική νόσος						
Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
LFTs	3%	12%	73%	3%	1%	8%
HT	2%	9%	73%	3%	3%	10%
ON (num)	8%	20%	69%	6%	1%	9%
US	19%	31%	36%	8%	2%	4%
VM	4%	10%	56%	22%	2%	6%
Ιστολογική/κυτταρολογική	80%	4%	5%	2%	2%	7%
Ενδοσκόπηση	5%	16%	54%	5%	8%	11%

Δευτεροπαθής κακοήθεια του ήπατος						
Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Προωθεί τη διάγνωση	Συμφωνεί με τη διάγνωση	Αποκλείει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Δεν σημειώθηκε
LFTs	0%	5%	79%	0%	2%	14%
HT	1%	6%	63%	1%	7%	21%
US	15%	36%	33%	8%	3%	5%
ON (num)	4%	11%	62%	4%	0%	19%
CT	38%	24%	29%	6%	0%	3%
ERCP	43%	21%	14%	4%	14%	4%
Ιστολογική/κυτταρολογική	76%	8%	4%	4%	0%	8%

Στους Πίνακες 19 και 20 φαίνονται οι συχνότητες με τις οποίες άλλαξαν τα αποτελέσματα των εξετάσεων την πιθανή διάγνωση και τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων άλλαξαν κατά μέσο όρο 0,46 φορές την πιθανή διάγνωση και 0,32 φορές τη θεραπεία ανά περίπτωση. Συνολικώς, η πιθανολογούμενη διάγνωση μεταβλήθηκε μετά από το 10% των εξετάσεων. Από τις εξετάσεις οι οποίες έγιναν περισσότερες από 50 φορές, άλλαξαν την πιθανή διάγνωση συχνότερα η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση (23%), η λαπαροτομία (21%), οι άλλες εξετάσεις σε μορφή κειμένου (20%), η ERCP (18%), η CT (16%) και η PTC (15%). Αντιθέτως, η HT, οι LFTs, οι ON(num) και η ενδοσκόπηση δεν είχαν σχεδόν καθόλου επίδραση στην μεταβολή της πιθανής διάγνωσης. Πρέπει να σημειωθεί, ότι όπου υπολογίσθηκαν υψηλά ποσοστά στις ξεχωριστές νόσους αφορούσαν μία εξέταση η οποία εκτελέσθηκε μόνο λίγες φορές.

Πίνακας 19. Η συχνότητα με την οποία άλλαξε το αποτέλεσμα μίας εξέτασης την πιθανή διάγνωση αναφορικώς με τη χρήση της σ'όλες τις περιπτώσεις και σε κάθε κατηγορία (%).

	Σύνολο		Νόσοι																		
Εξέταση	**n**	**%**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**
Αγγειογραφία	1	14	0	0			0									0				100	
Αρτηριογραφία	0	0		0									0			0			0		
Ασκίτης	6	18			0	15	0		0				100			0				0	0
Νεκροψία	1	14			0	0		100												0	
CT	64	16	9	14	19	26	24	0		0		0	20		0	10	0	11	0	22	25
CT με σκιαγραφικό	8	14	0	6	14	0	100	0			0		0		0	33	0	20		50	25
PTC	20	15	50	9	8		9			0		100	0		0	0	0		50	50	0
ECG	1	7		0		25			0									0		0	
Ενδοσκόπηση	6	8	0	20	0	3	0	100					20	0	0			100		0	0
Ενδοσκοπικό US	4	36		0	100	25	0						100			0				100	
ERCP	108	18	0	17	15	22	21	33	0	33		100	20	0	33	16	13	20	29	35	20
Ιστο-/κυτταρολογική	57	23	14	23	17	21	21	9		0	0	67	24	33	0	33	100		0	48	0
HT	61	4	6	2	2	3	8	0	6	0	0	8	9	0	4	2	9	7	0	11	2
Λαπαροσκόπηση	1	5		33	0		0													0	
LFTs	70	3	3	1	2	3	3	2	7	0	0	4	8	0	0	2	0	5	0	10	6
MRI	2	15		14		0										50					0
ON(num)	73	6	6	5	6	4	6	12	0	0	5	14	18	27	0	2	9	10	0	13	5
Λαπαροτομία	21	21	0	16	31	0	0						0		50	0	0	0		33	
Άλλες βάση κειμένου	40	20	17	31	5	26	33	0	20	25	0	0	46		0	0	0	20	`	17	20
Σπινθηρογράφημα	0	0	0	0		0					0		0			0				0	0
US	235	17	9	20	16	14	22	13	10	10	0	10	28	0	7	20	18	11	0	25	19
US Doppler	2	10	0	0		13					0		0			50				0	0
VM	99	14	16	12	9	6	0	0	17	40	0	43	24	13	0	12	0	0	0	23	12
Ακτινογραφία	2	5	0	0	0	8	25		0	0					0	0		0		0	
Σύνολο	884	10	9	9	8	7	12	6	7	7	1	16	19	12	4	9	8	9	6	18	9

Πίνακας 20. Η συχνότητα με την οποία αλλάξε το αποτέλεσμα μίας εξέτασης τη θεραπεία σ'όλες τις περιπτώσεις και σε κάθε κατηγορία (σε %).

	Σύνολο		Νόσοι																		
Εξέταση	n	%	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Αγγειογραφία	1	14	0	50			0									0				0	
Αρτηριογραφία	2	29		0									0			33			100		
Ασκίτης	7	21			0	14	0		0				100			0				33	0
Νεκροψία	0	0			0	0		0												0	
CT	55	14	0	19	15	12	24	14		0		0	10		0	5	0	0	0	11	17
CT με σκιαγραφικό	4	7	0	0	7	0	100	0			0		0		100	33	0	0		0	0
PTC	21	16	50	11	8		0			0		100	100		0	0	0		50	40	67
ECG	1	7		0		25			0									0		0	
Ενδοσκόπηση	7	9	0	0	17	0	100	100					0	33	0			0		0	0
Ενδοσκοπικό US	3	27		0	100	25	0						20	0	0			0		0	0
ERCP	118	20	22	17	17	33	25	33	0	67		0	20	0	33	50	0	7	29	38	30
Ιστο-/κυτταρολογική	33	13	7	14	6	13	20	9		0	0	0	10	50	0	17	0		0	26	0
HT	61	4	3	5	2	4	5	9	0	5	0	8	6	0	4	2	3	5	0	6	8
Λαπαροσκόπηση	1	5		0	8		0													0	
LFTs	57	2	2	4	2	2	2	5	0	5	0	4	2	0	4	2	3	5	0	3	4
MRI	2	15		14		0										50					0
ON (num)	47	4	1	6	2	4	2	1	0	7	0	0	12	18	0	2	0	10	0	6	7
Λαπαροτομία	11	11	0	16	7	0	0						0		50	100	0	0		33	
Άλλες βάση κειμένο	38	19	17	8	22	24	22	0	0	25	0	0	31		0	20	0	0		7	0
Σπινθηρογράφημα	0	0								0											
US	142	10	8	12	13	5	10	0	0	10	0	0	6	0	7	8	18	11	0	13	9
US Doppler	0	0	0	0		0					0		0			0			0		0
VM	11	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0		7	6
Ακτινογραφία	2	5	0	0	0	17	0		0	0					0	0		0		0	
Σύνολο	624	7	3	9	7	5	8	7	0	9	0	4	8	12	6	6	6	6	8	11	9

Όταν υπολογίστηκαν μόνο τα αποτελέσματα μίας εξέτασης καθώς και εάν χρησιμοποιήθηκε αυτή περισσότερες από 20 φορές στη συγκεκριμένη κατηγορία, οι εξετάσεις οι οποίες άλλαξαν πιο συχνά την πιθανή διάγνωση ήταν η ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση (48%) και η ERCP (35%) στην κατηγορία των σπανίων και (ακόμα) αγνώστων παθήσεων. Στις περιπτώσεις όπου η πιθανή αιτία ήταν λιθιασική, η λαπαροτομία (31%). Στην κατηγορία με πιθανή διάγνωση του παγκρεατο-χολικού καρκίνου οι "άλλες εξετάσεις με αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου" (31%).

Οι διαγνωστικές εξετάσεις άλλαξαν την τρέχουσα θεραπεία στο 7% των περιπτώσεων. Το αποτέλεσμα της ERCP άλλαξε τη θεραπεία στο 20% των περιπτώσεων, αυτό των "άλλων εξετάσεων με αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου" στο 19%, της CT στο 16% και της PTC στο 14%. Μετά από LFTs, VM, HT και ON(num) η θεραπεία μεταβλήθηκε σπανίως. Η πιό αποτελεσματική από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες εξετάσεις από αυτήν την

άποψη, αποτελούσε η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση, η οποία άλλαξε την θεραπεία στο 26% των περιπτώσεων, των οποίων η πιθανή διάγνωση της στιγμής αφορούσε μία σπάνια ή άγνωστη νόσο. Όταν η πιθανή διάγνωση ήταν η δευτεροπαθής κακοήθεια του ήπατος, η ERCP και η CT άλλαξαν την θεραπεία στο 25% και 24% των περιπτώσεων αντιστοίχως. Ο Πίνακας 21 προσφέρει μία περίληψη της αποτελεσματικότητας της κάθε εξέτασης.

Η σχετική συμβολή κατά το θεώρημα του Bayes της κάθε διαγνωστικής μεθόδου καταγράφηκε για όλες τις νόσους στον Πίνακα 22. Το μέσο ποσοστό και η μέση απόκλιση της αντικειμενικής διαγνωστικής συνεισφοράς υπολογίσθηκαν μόνο για τις εξετάσεις οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστο πέντε φορές στη συγκεκριμένη κατηγορία νοσημάτων. Για τις διαγνωστικές εξετάσεις, το μέσο ποσοστό αύξησης της πιθανότητας της διάγνωσης να είναι σωστή είναι 4,6%. Τις υψηλότερες τιμές σημείωσαν η λαπαροσκόπηση (45,13%), η PTC (37,92%), η CT (30,42%) και το US (29,48%) στις περιπτώσεις χολολιθίασης καθώς και η PTC (31,09%) και η CT (30,64%) με τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας στην κατηγορία του παγκρεατικού και χολικού καρκίνου. Για την ανάλυση κόστους-ωφέλους χρησιμοποιήθηκε το κόστος των εξετάσεων όπως αυτό καταγράφηκε στην υποσημείωση του Πίνακα 23, ο οποίος δείχνει την αντικειμενική διαγνωστική συνεισφορά ανά ECU για τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστον πέντε φορές στη συγκεκριμένη κατηγορία. Το US ήταν το πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με το κόστος του στις κατηγορίες της χολολιθίασης, του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων και της αλκοολικής ηπατικής νόσου, ενώ η ιστολογική εξέταση στις περιπτώσεις φαρμακευτικού ικτέρου. Η ακτινογραφία προσέφερε τη μεγαλύτερη πληροφορική αξία ανά ECU στους ασθενείς με ίκτερο εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, οι εξετάσεις αίματος ήταν οι περισσότερο πολύτιμες.

Όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα κλινικά στοιχεία, η συνολική ακρίβεια του διαγνωστικού υπολογιστικού προγράμματος ήταν 62% στις 1624 περιπτώσεις των κατηγορίων 1-17, των οποίων η τελική διάγνωση θεωρήθηκε σίγουρη από τον κλινικό ιατρό. Η διαγνωστική ακρίβεια του κλινικού ιατρού σε όλες τις 1940 περιπτώσεις χρησιμοποιώντας μόνο αυτές τις πληροφορίες ήταν 73%. Με την προσθήκη των παρακλινικών στοιχείων η ακρίβεια του προγράμματος αυξήθηκε στο 84% (Πίνακας 24). Όταν λαμβάνεται υπόψη η πρώτη και η δεύτερη επιλογή των τελικών διαγνώσεων, 95% των περιπτώσεων ταξινομήθηκαν επακριβώς. Τη μεγαλύτερη ακρίβεια παρουσίασε το

διαγνωστικο πρόγραμμα στην κατηγορία της σήψης (100%) και σ'αυτήν της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας (97%), ενώ τη χαμηλότερη σημείωσαν οι περιπτώσεις χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (63%) και φαρμακευτικού ικτέρου (75%).

Πίνακας 21. Περίληψη της αποτελεσματικότητας των εξετάσεων.

Εξέταση	Τεκμηριώνει τη διάγνωση	Δεν υφίσταται	Αλλάζει τη διάγνωση	Αλλάζει τη θεραπεία	Αλλάζει τη διάγνωση και τη θεραπεία
Αγγειογραφία	86%	0%	14%	14%	0%
Αρτηριογραφία	43%	14%	0%	29%	0%
Ασκίτης	12%	3%	18%	21%	12%
Αυτοψία	86%	0%	14%	0%	0%
CT	33%	4%	16%	14%	6%
CT με σκιαγραφικό	40%	0%	14%	7%	3%
PTC	37%	6%	15%	16%	9%
ECG	14%	7%	7%	7%	7%
Ενδοσκόπηση	10%	11%	8%	9%	1%
Ενδοσκοπικό US	36%	0%	36%	27%	27%
ERCP	50%	12%	18%	20%	10%
Ιστολογική/κυτταρολογική	78%	3%	23%	13%	10%
HT	2%	3%	4%	4%	2%
Λαπαροσκόπηση	42%	5%	5%	5%	0%
LFTs	3%	1%	3%	2%	1%
MRI	54%	8%	15%	15%	8%
ON (num)	7%	2%	6%	4%	2%
Λαπαροτομία	70%	0%	21%	11%	7%
Άλλες βάση κειμένου	25%	7%	20%	19%	10%
Σπινθηρογράφημα	100%	0%	0%	0%	0%
US	15%	4%	17%	10%	6%
US Doppler	5%	0%	10%	0%	0%
VM	29%	2%	14%	2%	1%
Ακτινογραφία	5%	5%	5%	5%	2%

Πίνακας 22. Η σχετική αντικειμενική συνεισφορά στη διάγνωση της κάθε εξέτασης για κάθε κατηγορία νοσημάτων επί τοις %. Το μέσο ποσοστό καθώς και η μέση απόκλιση υπολογίσθηκαν μόνο για τις εξετάσεις οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστο πέντε φορές στη συγκεκριμένη νόσο.

	Νόσοι								
Εξέταση	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ασκίτης				0,00 (±0,00)					
CT		25,19 (±34,06)	30,42 (±40,37)	12,82 (±22,32)	-0,51 (±14,08)	-17,19 (±34,97)			
CT με σκιαγραφικό		30,64 (±36,14)	12,15 (±19,22)						
PTC		31,09 (±35,50)	37,92 (±40,32)						
ECG							0,00 (±0,00)		
Ενδοσκόπηση		17,35 (±36,72)	12,78 (±37,11)	7,48 (±18,27)	-0,32 (±0,70)				
ERCP		20,90 (±32,21)	21,61 (±32,13)		-20,29 (±31,36)	10,67 (±24,90)			
Ιστο-/κυτταρολογική	-10,53 (±20,95)	0,48 (±5,40)		3,32 (±14,34)	-6,10 (±14,84)	3,95 (±16,19)			-5,35 (±23,48)
HT	2,76 (±12,63)	1,41 (±9,12)	3,26 (±12,83)	-0,07 (±12,18)	-1,66 (±12,24)	-2,99 (±20,81)	0,01 (±2,25)	-28,38 (±48,48)	8,52 (±20,82)
Λαπαροσκόπηση		1,67 (±4,96)	45,13 (±37,04)						
LFTs	6,22 (±18,49)	4,28 (±16,21)	3,74 (±20,97)	1,54 (±15,69)	0,33 (±14,05)	-2,69 (±21,51)	-5,85 (±20,52)	-9,02 (±34,71)	3,04 (±25,01)
MRI		15,07 (±34,19)							
ON (num)	1,68 (±8,96)	0,95 (±4,77)	-0,13 (±10,57)	-0,07 (±8,67)	-1,17 (±9,73)	-1,61 (±10,20)	-0,21 (±0,85)	-20,00 (±42,16)	-1,39 (±28,74)
Λαπαροτομία		13,14 (±27,61)	15,20 (±26,49)						
Άλλες βάση κειμένου		8,63 (±19,34)	14,19 (±24,61)	1,17 (±5,96)	-7,84 (±16,57)	-5,62 (±10,44)	-0,03 (±0,06)	-9,99 (±31,63)	
US	2,43 (±20,49)	22,27 (±32,45)	29,48 (±33,59)	16,21 (±24,42)	-5,26 (±24,29)	-6,26 (±25,13)	-13,07 (±30,77)	-37,09 (±47,90)	-11,75 (±22,01)
US Doppler				24,26 (±36,30)					
VM	5,40 (±18,75)	4,23 (±8,35)	1,38 (±14,97)	3,19 (±14,35)	0,46 (±17,72)	-0,51 (±8,27)	0,36 (±0,75)		6,76 (±15,19)
Ακτινογραφία		0,71 (±1,75)					-1,48 (±2,03)		

Εξέταση	Νόσοι							
	10	11	12	13	14	15	16	17
Ασκίτης								
CT		-19,70 (±29,53)			9,58 (±36,46)			-10,77 (±16,08)
CT με σκιαγραφικό								
PTC								-32,67 (±33,99)
ECG								
Ενδοσκόπηση								
ERCP					-3,24 (±6,44)	-1,64 (±2,93)	-4,61 (±18,58)	10,08 (±39,23)
Ιστο-/κυτταρολογική		4,13 (±13,40)	9,42 (±15,98)		-1,82 (±4,11)			
HT	-9,01 (±26,23)	6,26 (±19,96)	3,86 (±36,30)	-0,72 (±20,84)	-0,29 (±13,81)	2,64 (±14,36)	0,37 (±13,03)	2,60 (±6,69)
Λαπαροσκόπηση								
LFTs	-0,62 (±26,01)	10,96 (±24,20)	5,18 (±45,05)	8,35 (±41,87)	4,66 (±19,64)	2,29 (±11,69)	4,42 (±20,53)	0,57 (±20,25)
MRI								
ON (num)	-6,60 (±30,93)	0,61 (±2,63)	1,60 (±41,38)	-2,83 (±23,96)	-0,79 (±4,34)	0,90 (±2,53)	-1,14 (±8,48)	
Λαπαροτομία							-2,50 (±6,23)	
Άλλες βάση κειμένου		7,12 (±15,17)	-25,43 (±43,31)		1,92 (±6,80)			
US	-14,16 (±36,62)	2,19 (±35,97)	-18,35 (±34,54)	2,55 (±34,28)	12,54 (±31,17)	-18,84 (±28.89)	-8,18 (±37,97)	-18,95 (±46,99)
US Doppler								
VM	5,75 (±17,50)	12,13 (±25,01)	0,22 (±32,95)	-25,80 (±42,25)	2,94 (±16,94)			
Ακτινογραφία								

Πίνακας 23. Η ανάλυση κόστους-ωφέλους της κάθε εξέτασης επί τοις % του διαγνωστικού τεκμηρίου/ECU.

Εξέταση / Νόσος	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Ασκίτης				0,00													
CT		0,16	0,19	0,08	0,00	-0,11					-0,12			0,06			-0,07
CT με σκιαγραφικό		0,15	0,06														
PTC		0,12	0,14														-0,12
ECG							0,00										
Ενδοσκόπηση		0,17	0,12	0,07	0,00												
ERCP		0,10	0,11		-0,10	0,05								-0,02	-0,01	-0,02	0,05
Ιστοολογική/κυτταρολογική	-0,18	0,01		0,06	-0,10	0,07			-0,09		0,07	0,16		-0,03			
HT	0,17	0,09	0,20	0,00	-0,10	-0,19	0,00	-1,77	0,53	-0,56	0,39	0,24	-0,04	-0,02	0,17	0,02	0,16
Λαπαροσκόπηση		0,01	0,14														
LFTs	0,39	0,27	0,23	0,10	0,02	-0,17	-0,37	-0,56	0,19	-0,04	0,68	0,32	0,52	0,29	0,14	0,28	0,04
MRI		0,04															
ON (num)	0,06	0,03	0,00	0,00	-0,04	-0,05	-0,01	-0,67	-0,05	-0,22	0,02	0,05	-0,09	-0,03	0,03	-0,04	
Λαπαροτομία		0,04	0,05													-0,01	
Άλλες βάση κειμένου	-0,25	0,17	0,02	0,02	-0,16	-0,11	0,00	-0,20			0,14	-0,51		0,04			
US	0,05	0,46	0,61	0,34	-0,11	-0,13	-0,27	-0,77	-0,24	-0,30	0,05	-0,38	0,05	0,26	-0,39	-0,17	-0,39
US Doppler				0,49													
VM	0,18	0,14	0,05	0,11	0,02	-0,02	0,01		0,23	0,19	0,40	0,01	-0,86	0,10			
Ακτινογραφία		0,04					0,07										

Το κόστος των εξετάσεων σε ECU: LFT: 16, HT: 16, VM: 30, εξέταση του ασκίτη: 40, ON (num): 30, ακτινογραφία : 20, US: 48, US Doppler: 50, CT: 160, CT με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας: 200, MRI: 400, ERCP: 200, PTC: 270, αγγειογραφία και αρτηριογραφία: 200, ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού: 105, ενδοσκοπικό US: 70, λαπαροσκόπηση και λαπαροτομία : 320, ιστολογική/κυτταρολογική εξέταση: 60, αυτοψία: 100, ECG: 30, άλλες εξετάσεις με αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου: 50.

Πίνακας 24. Η διαγνωστική ακρίβεια του υπολογιστικού προγράμματος στις 1624 περιπτώσεις των ταξινομημένων νοσημάτων των κατηγοριών 1-17, των οποίων η τελική διάγνωση θεωρήθηκε σίγουρη από τον κλινικό ιατρό.

		Τελική διάγνωση																		Σωστή
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Σύνολο	διάγνωση
	1	199			1					2		2	2						206	97%
	2	1	305	19	3	22	2	1				1			10		4	11	379	80%
	3	4	13	373	5	1	2		3			1	1	1		8	15	3	430	87%
	4	2		4	177	1	1	2	1	1	4	9		1	4	2			209	85%
	5		6		1	48	1								4				60	80%
	6	5			1		27				2			1					36	75%
Διάγνωση	7				1			16						1					18	89%
του	8								9										9	100%
υπολογιστή	9					1				23									24	96%
	10			1							11								12	92%
	11	2	2	4	10	2	1		1		3	53	1		5				84	63%
	12	1					1						12						14	86%
	13													21			1		22	95%
	14	1	2	1	1	6				1		4			45				61	74%
	15		1									1				12			14	86%
	16		1	3						1				1			29		35	83%
	17		1	1		1												8	11	73%
	Σύνολο	215	331	406	200	82	35	19	14	28	20	71	16	26	68	22	49	22	1624	84%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ακριβής διάγνωση της αιτίας του ικτέρου είναι δύσκολη, αλλά πολύ σημαντική. Η δυσκολία της έγκειται στη μεγάλη ποικιλία των εξετάσεων και στη σωστή επιλογή της αλληλουχίας τους. Η ακριβής διάγνωση είναι πολύ σημαντική γιατί πολλά από τα αίτια του ικτέρου θεραπεύονται πλήρως. Ο ίκτερος είναι μία από τις λίγες παθήσεις, για την οποία οι διαγνωστικές αποφάσεις είναι σημαντικές τόσο για τη θεραπεία, τη φροντίδα του ασθενή όσο και για το κόστος.[136]

Φαίνεται ότι σε ικτερικούς ασθενείς η διάγνωση θεμελιώνεται συστηματικώς σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση περιλαμβάνει τη συλλογή κλινικών και βασικών εργαστηριακών στοιχείων και στη συνέχεια γίνεται η ταξινόμηση του περιστατικού σε λίγες βασικές διαγνωστικές κατηγορίες. Αυτές διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες, σε παθολογικές και χειρουργικές, όπως και σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις. Στη δεύτερη φάση, οι ειδικές εξετάσεις παραγγέλνονται αναλόγως με την κατηγορία για τη διαπίστωση της τελικής διάγνωσης. Εάν η πιθανότητα της σωστής επιλογής της κατηγορίας είναι μικρή, χρησιμοποιούνται πρώτα άλλες παρακλινικές εξετάσεις για να καθοριστεί η κατηγορία με μεγαλύτερη ακρίβεια. [137,156,141,159,160]

Η διαφορά στη διαγνωστική τακτική των ιατρών οφείλεται στη διαφορετική ερμηνεία των κλινικών στοιχείων, στην αντίληψη της επίπτωσης των πιθανών αιτιών, καθώς και στην πρόβλεψη της αξίας των διαγνωστικών πληροφορίων των εξετάσεων.[56,60] Η ατομική διαφοροποίηση στην ερμηνεία των κλινικών στοιχείων του ικτερικού ασθενή είναι αρκετά μεγάλη. Οι κλινικοί ιατροί διαφωνούν σημαντικώς σε περίπου 20% των στοιχείων.[6] Ένα διαγνωστικό πρόγραμμα μ'ένα κατάλογο ερωτήσεων και ενιαία ορολογία δύναται να βοηθήσει στην ομοιογένεια της ερμηνείας καθώς και στη βελτίωση της χρήσης των κλινικών στοιχείων.[153,154] Διαγνωστικές αμφιβολίες, όμως θα υπάρχουν ακόμα. Οι τεχνολογικές εξετάσεις μπορούν να μειώσουν αυτές τις αμφιβολίες σημαντικώς.

Η αποτελεσματική τεκμηρίωση της διάγνωσης ενός ικτερικού ασθενή απαιτεί από τον ιατρό κλινική επιδεξιότητα και ικανότητα να επιλέξει σωστά ανάμεσα σε απλές, περίπλοκες αλλά και ακριβές, παρακλινικές εξετάσεις.[136] Αν και το αποτέλεσμα της διαγνωστικής εξέτασης αποκτάται συνήθως με μεγάλη ακρίβεια, η χρήση και η εκτίμηση του αποτελέσματος υπόκειται σε υποκειμενικούς παράγοντες. Στην παρούσα μελέτη, η αξία

των διαγνωστικών εξετάσεων προσδιορίζεται τόσο σε πεζή μορφή όσο και ποσοτικώς, ώστε να βοηθηθεί ο κλινικός ιατρός στη διαδικασία αξιολόγησης τους κατά αντικειμενικό τρόπο.

Όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία, στο 65-85% των περιπτώσεων η αιτία που προκαλεί ίκτερο ανευρίσκεται με βάση τα κλινικά στοιχεία. Για τη διάγνωση του υπολοίπου 15-35% των περιπτώσεων, ο ιατρός χρειάζεται περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις. [6,9,136,153] Στην παρούσα μελέτη, ο κλινικός ιατρός τεκμηρίωσε τη διάγνωση με τη χρήση των κλινικών στοιχείων μόνο στο 73% των περιπτώσεων, με αποτέλεσμα η σχετική διαγνωστική συμβολή των παρακλινικών εξετάσεων να ανέρχεται στο 27%.

Σε μία έρευνα, βρέθηκαν 22 παράγοντες με μεγάλη διαγνωστική αξία κατά τη συλλογή διαγνωστικών στοιχείων από ικτερικούς ασθενείς,. Δέκα έξι (73%) από τα χρήσιμα στοιχεία αποτελούσαν συμπτώματα του ασθενή, ενώ 4 (18%) ήταν κλινικά σημεία. Η ηλικία του ασθενή όπως και μία βασική εξέταση αίματος αποτελούσαν τα υπόλοιπα δύο στοιχεία. Άλλες πέντε βασικές εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες περιελήθησαν στην ανάλυση, είχαν σημαντικώς χαμηλότερη διαγνωστική αξία.[9]

Σε άλλη μελέτη όπου είχαμε συλλογή στοιχείων από ασθενείς με ίκτερο, οξύ κοιλιακό άλγος ή οσφυαλγία, η αιτία της πάθησης διαγνώσθηκε σωστά στο 50-53% των ασθενών βασιζόμενοι μόνο στα συμπτώματα του ασθενή. Η προσθήκη σημείων της φυσικής εξέτασης βελτίωσε την διαγνωστική ακρίβεια κατά 15%. Η συμμετοχή της ηλικίας και του φύλου πρόσθεσαν επιπλέον 3-4%, ενώ η επίπτωση της νόσου συμμετείχε σε ποσοστό 3-4%. Στο υπόλοιπο 25-30% των περιπτώσεων οι παρακλινικές εξετάσεις ήταν ανακαίες για να τεκμηριωθεί η διάγνωση.[9]

Στο πρόγραμμα “Euricterus”, με μία βάση δεδομένων η οποία συμπεριελάμβανε πλήρως τα στοιχεία 5303 ασθενών με ίκτερο, η εισαγωγή των συμπτωμάτων στο υπολογιστικό πρόγραμμα προσέφερε διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 57%. Η προσθήκη των στοιχείων από τη φυσική εξέταση, της αρχικής επίπτωσης της νόσου καθώς της ηλικίας και του φύλου βελτίωσαν τη διαγνωστική ακρίβεια κατά 8%, 1% και 5% αντιστοίχως. Με τα κλινικά αυτά στοιχεία, το υπολογιστικό πρόγραμμα μπορούσε να φθάσει στη σωστή διάγνωση στο 62% των μη επιλεγμένων περιπτώσεων και στο 71% των περιπτώσεων με πλήρη συλλογή των ως άνω στοιχείων. Οι κλινικοί ιατροί τεκμηρίωσαν τη διάγνωση χωρίς τη βοήθεια παρακλινικών εξετάσεων στο 77% των περιπτώσεων.[153,154]

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιώντας μόνο τα κλινικά στοιχεία, ο ιατρός τεκμηρίωσε την ακριβή διάγνωση σε ποσοστό 73%, ενώ το υπολογιστικό πρόγραμμα στο 62% των μη επιλεγμένων περιπτώσεων. Λαμβάνοντας υπόψην τα κλινικά και τα παρακλινικά στοιχεία, το διαγνωστικό πρόγραμμα επέτυχε την τελική διάγνωση επακριβώς στο 84% των περιπτώσεων, ενώ σε ποσοστό 95% από τις δύο πιθανότερες διαγνώσεις η μία ήταν η σωστή τελική διάγνωση. Τα αποτελέσματα αυτά υπερέχουν από τα προαναφερθέντα άλλων συστημάτων υπολογιστικά υποβοηθούμενης διάγνωσης του ικτέρου, τα οποία επιλέγουν μεταξύ περισσοτέρων των δύο παθήσεων.[7,114,147-154] Τα περισσότερα διαγνωστικά συστήματα χρησιμοποιούν μόνο κλινικά στοιχεία και ολίγες απλές εργαστηριακές εξετάσεις. Στο διαγνωστικό πρόγραμμα της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν όλες οι διαγνωστικές μέθοδοι. Η μελέτη υποστηρίζει το γεγονός, ότι η χρήση προγραμμάτων υπολογιστικά βοηθούμενης διάγνωσης δεν μπορεί να υποκαταστήσει τους ιατρούς στην άσκηση των καθηκόντων τους. Αντιθέτως, σε μία καλά καθορισμένη ομάδα ασθενών, όπως οι ασθενείς με ίκτερο, μπορεί να προσφέρει βοήθεια υπό τη μορφή της επιλογής των διαγνωστικών μεθόδων, όταν εμφανίζονται δυσκολίες στον προσδιορισμό της υποκείμενης νοσηρής κατάστασης.[142,153,156] Πρόσφατη μελέτη [142] έδειξε ότι η χρήση υπολογιστικού πρωτοκόλλου στη διαγνωστική διαδικασία των ασθενών με υποψία κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων, ελαττώνει τον αριθμό των περιττών διαγνωστικών εξετάσεων κατά 50% περίπου. Με σκοπό να γίνει η διαγνωστική στρατηγική του κλινικού ιατρού πιο αποτελεσματική και οικονομική, καθορίστηκε στην παρούσα μελέτη η αντικειμενική αξία της κάθε διαγνωστικής εξέτασης με την βοήθεια υπολογιστικού προγράμματος.

Η διαγνωστική αξία των εξετάσεων ποικίλλει σημαντικώς. Σε μελέτη [161], της οποίας ο σκοπός ήταν η διερεύνηση της χρησιμότητας των παρακλινικών εξετάσεων, αναγνωρίστηκε μόνο το 40% των διαγνωστικών μεθόδων ως χρήσιμες στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου. Σε ικτερικούς ασθενείς, η συχνότητα της παραγγελίας μίας εξέτασης δεν αντιστοιχεί στη διαγνωστική της αξία. Στην παρούσα μελέτη, οι LFTs και η HT χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα, αλλά, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, η διαγνωστική τους συμβολή ήταν μικρή.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 9251 εξετάσεις σε 1940 περιπτώσεις ικτέρου, δηλαδή μέσος όρος 4,77 διαγνωστικές εξετάσεις ανά περίπτωση (Πίνακας 6). Στην κατηγορία της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, οι ιατροί παρήγγηλαν κατά μέσο όρο τις λιγότερες εξετάσεις (3,58) ανά ασθενή, ενώ στις περιπτώσεις φαρμακευτικού ικτέρου

παραγγέλθηκαν κατά μέσο όρο οι περισσότερες εξετάσεις (6,10). Δεν φαίνεται να υπάρχει τάση να χρησιμοποιούνται περισσότερες εξετάσεις στις χειρουργικές ή στις παθολογικές, στις αποφρακτικές ή στις ηπατοκυτταρικές, στις οξείες ή στις χρόνιες αιτίες. Οι περισσότερες εξετάσεις παραγγέλθηκαν για τον αποκλεισμό ή την ανακάλυψη μίας νόσου (Πίνακας 12), ενώ το αποτέλεσμα που προέκυψε ήταν, σε ποσοστό περίπου 50% των περιπτώσεων, σύμφωνο μόνο με την πιθανή διάγνωση (Πίνακας 13). Μόνο το 16% των αποτελεσμάτων τεκμηρίωσε την τελική διάγνωση.

Στο μοντέλο της παρούσας μελέτης, οι διαγνωστικές εξετάσεις παραγγέλθηκαν διαδοχικά, η μία μετά από την άλλη. Το μοντέλο αυτό είναι ένας συμβιβασμός με την πραγματικότητα, επειδή οι κλινικοί ιατροί ζητάνε συχνά τις εκτελέσεις διαφόρων εξετάσεων συγχρόνως. Η συχνότητα τεκμηρίωσης και μεταβολής της διάγνωσης είναι δείκτες της διαγνωστικης αξίας μίας εξέτασης. Κατά την σειρά με την οποία ο ιατρός παρήγγειλε τις διαγνωστικές εξετάσεις στη μελέτη, οι εξετάσεις ρουτίνας και αναζήτησης προηγήθησαν αυτές των οποίων ο σκοπός ήταν η επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποίησαν συνήθως ως πρώτη και δεύτερη εξέταση τις LFTs και την HT αντιστοίχως, αν και κατά πλειοψηφία η εκτέλεση αυτών των εξετάσεων ήταν ρουτίνα και το αποτέλεσμα που προέκυπτε σύμφωνο μόνο με την πιθανή διάγνωση. Το US είναι άλλη μία εξέταση, η οποία συχνά χρησιμοποιήθηκε την πρώτη ημέρα νοσηλείας και αποτέλεσε τη συχνότερη τρίτη εξέταση στη διαδοχική κατανομή. Η απεικονιστική αυτή εξέταση φάνηκε πολύ πιο χρήσιμη και εκτελέσθηκε συνήθως με σκοπό την ανακάλυψη ή τον αποκλεισμό μίας αιτίας του ικτέρου, ενώ τεκμηρίωσε ή προώθησε τη διάγνωση περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Άλλη ένδειξη της διαγνωστικής αξίας της παραπάνω εξέτασης αποτελεί το γεγονός ότι σ’ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων η εξέταση αυτή άλλαξε την πιθανή διάγνωση. Οι ON(num) και οι VM παραγγέλθηκαν επίσης συχνά τις πρώτες ημέρες σε πολλές κατηγορίες νοσημάτων.Οι VM χρησιμοποιήθηκαν συνήθως για την ανακάλυψη ή τον αποκλεισμό της οξείας ή της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας, ενώ τεκμηρίωσε ή προώθησε τη διάγνωση περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Σ’ένα σημαντικό ποσοστό η εξέταση αυτή μετέβαλε την πιθανή διάγνωση. Η ομάδα των ON(num) χρησιμοποιήθηκε τις περισσότερες φορές για τον αποκλεισμό ή την ανακάλυψη των νοσημάτων, ενώ το αποτελεσμα της σπανίως επηρέασε τη διαγνωστική πορεία. Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συνήθως απέκλειε άλλες αιτίες, και ήταν συνήθως και ο λόγος της παραγγελίας της. Ακτινογραφίες και τα ECG πραγματοποιήθηκαν συνήθως

για την ανακάλυψη ή τον αποκλεισμό καρδιολογικής ή άλλης αιτίας του ικτέρου. Το αποτέλεσμα της ακτινογραφίας ήταν συνήθως σύμφωνο με την πιθανή διάγνωση. Το αποτέλεσμα του ECG ενώ απέκλειε συχνά μία εναλλακτική διάγνωση, εν τούτοις σπανίως μετέβαλε την πιθανή διάγνωση. Οι άλλες απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμοποίηθηκαν συνήθως για την επιβεβαίωση ή τουλάχιστον για την ανακάλυψη της αιτίας του ικτέρου, τεκμηρίωσαν την τελική διαγνωση και διαφοροποίησαν την πιθανή διάγνωση σε ένα σημαντικό ποσοστό. Μειονέκτημα της αρτηριογραφίας, της ενδοσκοπήσης και της ERCP αποτελεί η αδυναμία εκτέλεσης τους στο 11-14% από τις φορές που παραγγέλθηκαν. Η ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση έγινε συνήθως για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, πράγμα που το επέτυχε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Συχνότερα από όλες τις εξέτασεις, η μέθοδος αυτή όπως και το ενδοσκοπικό US άλλαξαν την πιθανή διάγνωση. Οι εγχειρήσεις μετέβαλαν την πιθανή και τεκμηρίωσαν την τελική διάγνωση σε υψηλό ποσοστό.

Η αποτελεσματική διαγνωστική στρατηγική για τον ικτερικό ασθενή χρήζει άμεση εκτέλεση της εξέτασης, η οποία θα μας οδηγήσει στην τελική διάγνωση. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι διαγνωστικές μεθόδοι, οι οποίες έχουν την υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση της πιθανολογούμενης διάγνωσης προηγούνται. Τα χαρακτηριστικά των διαγνωστικών εξετάσεων έχουν περιγραφεί λεπτομερώς σε ξεχωριστό κεφάλαιο. Σε αυτό το σημείο αναφέρονται συντόμως οι κατά τη βιβλιογραφία, πιο ευαίσθητες εξετάσεις τριών συνήθων νόσων. Για τη χολολιθίαση οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν το υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία. Για το περιληκυθικό και παγκρεατικό καρκίνο η ERCP με λήψη βιοψίων, η διαδερμική και η ανοιχτή βιοψία του νεοπλάσματος. Σε υποψία ηπατίτιδας προηγούνται οι ιολογικές εξετάσεις ενώ σπανίως χρειάζεται η βιοψία ήπατος.[136]

Στην παρούσα μελέτη, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, οι VM και η ιστολογική εξέταση ήταν οι πιο αποτελεσματικές όσο αφορά στην τεκμηρίωση της διάγνωσης της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. Στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος ή των χοληφόρων, η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση, η ERCP, η CT και η PTC θεμελίωσαν τη διάγνωση. Όταν η χολολιθίαση προκάλεσε ίκτερο, η διάγνωση τεκμηριώθηκε μετά από την εκτέλεση της CT, της ERCP ή του US στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η αλκοολική ηπατική νόσος διαγνώστηκε συνήθως μετά από ιστολογική

εξέταση. Στην πέμπτη συνηθέστερη αιτία του ικτέρου, τη δευτεροπαθή κακοήθεια του ήπατος, η ιστολογική εξέταση, η ERCP και η CT συνήθως θεμελίωσαν τη διάγνωση.

Εκτός από την κλασική διαγνωστική προσέγγιση, υπάρχει και η προσέγγιση του ικτερικού ασθενή, με στόχο αποκλειστικώς τη θεραπευτική, χωρίς να προέχει η ακριβής τεκμηρίωση της διάγνωσης. Πράγματι, η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας είναι ο πρωταρχικός στόχος της διαγνωστικής αυτής διαδικασίας. Σε μία συγκριτική μελέτη [162], η δεύτερη προσέγγιση είχε ως αποτέλεσμα νωρίτερη έναρξη της θεραπείας, λιγότερο κόστος και πιθανόν καλύτερη ιατρική φροντίδα. Επομένως μπορούμε να πούμε ότι η συχνότητα με την οποία μία εξέταση μεταβάλλει την τρέχουσα θεραπεία αποτελεί ένα άλλο δείκτη της αξίας της συγκεκριμένης εξέτασης. Στη παρούσα μελέτη συνολικώς, τα αποτελέσματα του 7% των εξετάσεων άλλαξαν τη θεραπεία (Πίνακας 21). Από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες εξετάσεις, οι πιο αποτελεσματικές από αυτήν την άποψη ήταν η ERCP (20%), οι άλλες εξετάσεις με το αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου (19%), η CT (16%) και η PTC (14%). Αντιθέτως, μετά από εξετάσεις αίματος η θεραπεία σπανίως μεταβλήθηκε.

Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι ο κυριότερος σκοπός της μελέτης ήταν να εξακριβωθεί η αντικειμενική συνεισφορά των εξετάσεων στη διαγνωστική διαδικασία και να προσδιορισθεί το ποσοτικό μέτρο αυτής της συνεισφοράς. Η αύξηση των διαγνωστικών πληροφοριών στη διαγνωστική διαδικασία μετά από τη χρήση τεχνολογικών μεθόδων εξαρτάται από την κάθε περίπτωση και ποικίλλει αναλόγως των κλινικών ευρημάτων και των προηγουμένων διαγνωστικών εξετάσεων. Ο υπολογισμός της αύξησης αυτής των πληροφοριών για κάθε νόσο γίνεται όταν αφαιρέσουμε από τη διαγνωστική πιθανότητα της νόσου με χρήση της συγκεκριμένης εξέτασης, τη διαγνωστική πιθανότητα χωρίς τη χρήση της. Το ποσοστό της πληροφοριακής αύξησης σε κάθε νόσο διαιρέθηκε διά του αριθμού των υποδείξεων με το οποίο κάθε εξέταση χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μία από τις 17 επιλεγμένες νόσους. Όταν έχουμε αρνητική αύξηση πληροφοριών στη διαγνωστική διαδικασία για μία νόσο, αυτό συμβαίνει διότι η αύξηση του ποσοτικού μέτρου της εξέτασης ήταν μεγάλη σε άλλες ανταγωνιστικές νόσους, έτσι ώστε τέτοια αρνητικά αποτελέσματα να μην είναι άξια μνημόνευσης και να μπορούν να παραληφθούν. Το γεγονός ότι η ακρίβεια του διαγνωστικού προγράμματος, το οποίο χρησιμοποιεί το θεώρημα του Bayes, δεν πλησιάζει το 100% στις περιπτώσεις που ο ιατρός θεώρησε την τελική διάγνωση ως βέβαιη, μπορεί να είναι μη αναμενόμενη, αλλά υπάρχουν εξηγήσεις. Πρώτον, τα προαναφερόμενα αρνητικά αποτελέσματα μειώνουν πιθανόν την επίδραση του

θεωρήματος του Bayes και, κατά δεύτερο, το δείγμα ίσως να είναι μικρό ώστε να μη μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα σε σπάνιοτερες παθήσεις.

Η συμβολή μίας διαγνωστικής μεθόδου στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου ήταν κατά μέσο όρο 4,6%. Τα υψηλότερα ποσοστά σημειώθησαν στις κατηγορίες της χολολιθίασης και του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων, τονίζοντας τη μεγάλη συμβολή των παρακλινικών εξετάσεων στη τεκμηρίωση των διαγνώσεων αυτών. Αντιθέτως, στις νόσους των οποίων η διάγνωση θεμελειώνεται περισσότερο κλινικώς, όπως η σηπτική κατάσταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, τα ποσοστά της διαγνωστικής συνεισφοράς των εξετάσεων ήταν πολύ χαμηλά, συχνά δε αρνητικά. Σε γενικές γραμμές, οι εξετάσεις αίματος έχουν χαμηλά ποσοστά διαγνωστικής συνεισφοράς, ενώ οι απεικονιστικές μέθοδοι υψηλά. Η ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση, αν και ήταν οι πιο αποτελεσματικές εξετάσεις στην τελική τεκμηρίωση της διάγνωσης, η σχετική διαγνωστική συνεισφορά τους παρουσιάστηκε γενικώς χαμηλή. Μόνο στις περιπτώσεις αυτοανόσου ηπατίτιδας διεφάνει η σημαντική αξία της. Πιθανόν η διάγνωση ήταν σχεδόν σίγουρη, όταν η απάντηση της συγκεκριμένης εξέτασης έγινε γνωστή, έτσι ώστε τη στιγμή εκείνη μόνο ένα μικρό ποσοστό διαγνωστικής συνεισφοράς μπορούσε να προσφέρει.

Από τον Πίνακα 22 διακρίνονται οι εξετάσεις οι οποίες έχουν τη μεγαλύτερη αντικειμενική διαγνωστική αξία σε κάθε κατηγορία νοσηρών καταστάσεων που προκαλούν ίκτερο. Για τις μεγαλύτερες ομάδες, οι οποίες περιέχουν αρκετές πληροφοριές για να είναι τα αποτελέσματα τους αξιόπιστα, είναι δυνατόν να καθοριστεί ο πιο αποτελεσματικός συνδυασμός των διαγνωστικών μεθόδων. Στην κατηγορία της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, ο συνδυασμός LFTs, VM και HT προσφέρει τη μεγαλύτερη διαγνωστική συμβολή των εξετάσεων. Στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος ή των χοληφόρων, ο συνδυασμός CT, PTC και ERCP/ενδοσκόπησης είναι πιθανόν ο πιό αποτελεσματικός για να καθορισθεί αυτή η αιτία του ικτέρου, ενώ στη λιθιασική αιτία ο συνδυασμός US/CT, PTC/ERCP και λαπαροσκόπησης είναι ο καλύτερος. Πρέπει να σημειωθεί ότι η αντικειμενική διαγνωστική αξία της PTC υπερβαίνει σημαντικώς αυτήν της ERCP στις δύο τελευταίες χειρουργικές κατηγορίες Το US/US Doppler, η CT και η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού αποτελούν τις εξετάσεις με τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία στην κατηγορία της αλκοολικής ηπατικής νόσου, η οποία περιέχει κυρίως ασθενείς με κίρρωση. Το γεγονός ότι στην ομάδα ασθενών με δευτεροπαθή κακοήθεια του ήπατος οι

διαγνωστικές αξίες των εξετάσεων είναι πολύ χαμηλές, αποδεικνύει ότι το ιστορικό κακοήθειας είναι πολύ πιο σημαντικό από οποιαδήποτε εξέταση.

Μία παλαιότερη αναδρομική μελέτη [161] διερεύνησε τη χρησιμότητα 27 διαγνωστικών εξετάσεων με συνολικά 123 δέσμες αποτελεσμάτων στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου σε ένα περιφεριακό νοσοκομείο. Χρήσιμες θεωρήθησαν μόνο 11 εξετάσεις και 16 δέσμες, όπως US και PTC αποτελέσματα στις ομάδες της χολολιθίασης και του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων. Τα περισσότερα αποτελέσματα τα οποία εκτιμήθηκαν ως χρήσιμα ήταν αυτά των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας. Όμως, η ομάδα των ασθενών ήταν πολύ μικρή για να δώσει η μελέτη αυτή αξιόπιστα συμπεράσματα. Πολλές εξετάσεις δεν είχαν χρησιμοποιηθεί αρκετές φορές στις περισσότερες κατηγορίες νοσημάτων τα οποία προκαλούν ίκτερο για να υπολογιστεί η διαγνωστική αξία τους. Η ERCP, π.χ., χρησιμοποιήθηκε λιγότερο από 5 φορές στις πέντε μεγαλύτερες κατηγορίες. Αυτή η μικρή αναδρομική μελέτη της χρησιμότητας των διαγνωστικών μεθόδων δεν συγκρίνεται με την παρούσα πολυκεντρική προοπτική. Σύγχρονες τεχνολογικές εξέτασεις, όπως η CT, η MRI και η λαπαροσκόπηση, καθώς και η ενδοσκόπηση, η αγγειογραφία και η ιστολογική εξέταση δεν μελετήθηκαν καθόλου στην έρευνα που αναφέρθηκε, ενώ στην παρούσα μελέτη οι εξετάσεις αυτές χρησιμοποιήθηκαν αρκετά συχνά. Αντιθέτως, το σπινθηρογράφημα χρησιμοποιήθηκε συχνά στην προηγούμενη μελέτη, ενώ παραγγέλθηκε μόνο μία φορα στη δική μας .

Στην εποχή της οικονομικής κάμψης και του μειωμένου προϋπολογισμού για το σύστημα υγείας, η εισαγωγή του παράγοντα κόστους στην ανάλυση της διαγνωστικής αξίας των εξετάσεων είναι πολύ σημαντική. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη στην οποία έγινε αντικειμενική ανάλυση κόστους-ωφέλειας των διαγνωστικών εξετάσεων (Πίνακας 23). Αν και η αντικειμενική συμμετοχή των LFTs στη διαγνωστική διαδικασία ήταν μικρή, το οικονομικό του προφίλ, λόγω του χαμηλού τους κόστους, ήταν πολύ πλεονεκτικό. Στις περισσότερες ομάδες νοσημάτων, η σχέση ώφελους-κόστους των LFTs υπερβαίνει αυτήν των άλλων διαγνωστικών εξετάσεων. Στις μεγαλύτερες ομάδες νοσημάτων, οι υψηλότερες τιμές σ’αυτήν την ανάλυση σημειώθησαν για το US. Ιδιαιτέρως στις κατηγορίες της χολολιθίασης και των κακοήθων νοσημάτων, το US είναι η πιο οικονομική και αποτελεσματική εξέταση. Οι VM παρουσίασαν καλή σχέση ωφέλειας-κόστους σε μερικές κατηγορίες νοσημάτων, όπως σε αυτές των ιογενών ηπατίτιδων, των κακοήθων νοσημάτων, της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και αλκοολικής ηπατικής νόσου. Το οικονομικό

προφίλ της HT είναι το καλύτερο στις περιπτώσεις ηπατίτιδας, χολολιθίασης, αλιθιασικής χολαγγειίτιδας ή χολοκυστίτιδας και πρωτοπαθούς κίρρωσης του ήπατος. Η CT, η ERCP, η PTC και η ενδοσκόπηση παρουσίασαν καλές σχέσεις ωφέλειας-κόστους στις κατηγορίες της χολολιθίασης και του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων.

Η μελέτη της ανάλυσης κόστους-ωφέλειας μπορεί να μας καθοδηγήσει στην επιλογή οικονομικώς αποδεκτών εξετάσεων ανά αιτία ικτέρου. Όταν υποψιαζόμεθα οξεία ιογενή ηπατίτιδα ο συνδυασμός LFTs, VM και HT παραμένει η καλύτερη τριάδα. Στις άλλες τρείς μεγάλες ομάδες παθήσεων, ο συνδυασμός ο οποίος συνιστάται για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης διάγνωσης αλλάζει, όταν υπολογίζεται το επιπλέον κόστος των εξετάσεων. Στην κατηγορία του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων, ο καλύτερος συνδυασμός από αυτήν την άποψη δημιουργείται από τις LFTs, το US και την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού. Το πιο οικονομικό αποτελεσματικό πακέτο για την θεμελίωση της λιθιασικής αιτίας του ικτέρου αποτελεί η τριάδα LFTs HT και US. Στις περιπτώσεις αλκοολικής ηπατικής νόσου, το US, το US Doppler, οι VM και οι LFTs παρουσίαζουν οι καλύτερες τιμές στην ανάλυση κόστους-ωφέλειας.

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη αποτελεί η σύγκριση της επιλογής των διαγνωστικών εξετάσεων, η οποία συστήνεται με βάση την ανάλυση ωφέλειας-κόστους, προς τη διαγνωστική τακτική των κλινικών ιατρών στην κλινική πράξη, όπως φαίνεται στις καταγραφόμενες περιπτώσεις. Όταν υποψιαζόντουσαν οξεία ιογενή ηπατίτιδα, η διαγνωστική τακτική του κλινικού ιατρού ήταν ανάλογα με την προκύπτουσα από τη μελέτη. Στην κατηγορία του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων, η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και η ομάδα των άλλων εξετάσεων των οποίων το αποτέλεσμα είναι σε πεζή μορφή υποεκτιμήθηκαν σημαντικώς από τον κλινικό ιατρό. Στην ίδια ομάδα ασθενών, η ERCP υπερεκτιμήθηκε σε σχέση με την CT και την PTC. Στις περιπτώσεις λιθιασικής αιτιολογίας του ικτέρου, η επιλογή των εξετάσεων όσα αφορά στις τρεις συχνότερες εξετάσεις ήταν σύμφωνη με την προτεινόμενη διαγνωστική τακτική. Από διαγνωστικής πλευράς, και εδώ η ERCP υπερεκτιμήθηκε από τον κλινικό ιατρό σε σχέση με την CT και την PTC. Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι η συχνή επιλογή της δικαιολογείται, υπολογίζοντας και τη θεραπευτική προσέγγιση των περιστατικών. Κατά την εξέταση αυτήν, είναι δυνατόν να γίνουν επιπλέον θεραπευτικοί χειρισμοί, κάτι που δεν μπορεί να γίνει κατά την CT. Ενώ, οι θεραπευτικοί χειρισμοί της PTC ενδείκνυνται μόνο τις λίγες φορές που η απόφραξη εντοπίζεται στα κεντρικά χοληφόρα ή μετά από αποτυχία της ERCP. Στην τέταρτη μεγάλη

κατηγορία, αυτή της αλκοολικής ηπατικής νόσου, η χρήση του US Doppler και των VM υποεκτιμήθηκαν από τον κλινικό ιατρό.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στην ανάλυση του κόστους της διαγνωστικής διαδικασίας αποτελεί η χρονική διάρκεια νοσηλείας που απαιτείται για την εκτέλεση των εξετάσεων. Για οικονομικούς μόνο λόγους, οι εξετάσεις πρέπει να γίνουν σε εξωτερική βάση εάν είναι δυνατόν, λόγω του υψηλού κόστους της παραμονής στο νοσοκομείο. Οι περισσότερες προτεινόμενες εξετάσεις γίνονται είτε χωρίς νοσηλεία στο νοσοκομείο είτε κατά τη νοσηλεία αμέσως μετά την παραγγελία τους, ώστε να μην επιβαρύνουν περισσότερο το κόστος της διαγνωστικής διαδικασίας. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι ικανός να τεκμηριώσει τη διάγνωση εντός δύο ημερών στις περισσότερες περιπτώσεις.[136]

Οι συγγραφείς μίας μελέτης υποστηρίζουν, ότι θεωρητικώς, η αιτία του ικτέρου καθορίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις από το συνδυασμό το πολύ μέχρι τριών εκ των πιο αποτελεσματικών εξετάσεων.[161] Σε μία άλλη μελέτη υπολογίστηκε ότι στη διαγνωστική διερεύνηση των περιπτώσεων ικτέρου περίπου τα δύο τρίτα των παρακλινικών εξετάσεων ήταν περιττά.[163] Με την ιδανική επιλογή των εξετάσεων, χρησιμοποιώντας την αντικειμενική διαγνωστική συνεισφορά των εξετάσεων στην πιθανολογούμενη νόσο είναι δυνατόν η διάγνωση να τεκμηριώνεται με τρεις εξετάσεις στις περισσότερες περιπτώσεις. Με τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-ωφέλειας των διαγνωστικών μεθόδων δύναται να τεκμηριωθεί η διάγνωση και με πιο οικονομικό τρόπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη δημιουργήθηκε μία μεγάλη βάση δεδομένων με κλινικά και παρακλινικά στοιχεία των νόσων, οι οποίες εμφανίζουν ίκτερο. Η διαγνωστική τακτική των κλινικών ιατρών προσδιορίσθηκε σε 1940 περιπτώσεις ικτέρου. Καταγράφησαν η αριθμητική και διαδοχική χρήση των διαγνωστικών εξετάσεων, όπως και ο σκοπός της παραγγελίας τους για 19 κατηγορίες νοσηρών καταστάσεων που προκαλούν ίκτερο. Κατά μέσο όρο, 4,77 εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Κατά τη σειρά με την οποία ο ιατρός παρήγγειλε τις διαγνωστικές εξετάσεις στη μελέτη, οι εξετάσεις ελέγχου και οι διερευνητικές, προηγήθησαν αυτές των οποίων ο σκοπός ήταν η επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Η συχνότητα χρήσης μίας εξέτασης δεν αντιστοιχούσε πλήρως στη διαγνωστική αξία της. Η διαγνωστική συμβολή της κάθε εξέτασης στην εν λόγω διαδικασία μετρήθηκε για όλες τις αιτίες και για κάθε αιτία χωριστά, με διαφόρους τρόπους.

Συνολικώς, η σχετική διαγνωστική συμβολή των παρακλινικών εξετάσεων ήταν 27%, εφόσον η διαγνωστική ακρίβεια του ιατρού με τη χρήση των κλινικών στοιχείων ήταν μόνο 73%. Με την πρόσθεση των παρακλινικών στοιχείων, η διαγνωστική ακρίβεια του διαγνωστικού υπολογιστικού προγράμματος αυξήθηκε από 62% σε 84%. Όταν λαμβάνεται υπόψιν η πρώτη και η δεύτερη επιλογή των τελικών διαγνώσεων, το 95% των περιπτώσεων ταξινομήθηκαν επακριβώς. Η μελέτη υποστηρίζει ότι ένα διαγνωστικό υπολογιστικό πρόγραμμα δεν δύναται να υποκαθιστά τη διαγνωστική ικανότητα του κλινικού ιατρού.

Ένας τρόπος αξιολόγησης των εξετάσεων είναι ανάλογως του αποτελέσματος τους σχετικώς με την πιθανή διάγνωση. Η αγγειογραφία, η αυτοψία, η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση και η λαπαροτομία τεκμηρίωσαν τη διάγνωση στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ τα αποτελέσματα της HT, των LFTs, του US Doppler, της ακτινογραφίας, της εξέτασης του ασκίτη, της ενδοσκόπησης και των ON (num) ήταν συνήθως σύμφωνα μόνο ως προς την πιθανή διάγνωση. Η αρτηριογραφία, η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και η ERCP αποτελούσαν εξέτασεις, οι οποίες παρέμεναν συχνότερα άνευ αποτελέσματος, λόγω αδυναμίας εκτέλεσης τους.

Οι συχνότητες με τις οποίες άλλαξαν τα αποτελέσματα των εξετάσεων την πιθανή διάγνωση και τη θεραπεία είναι άλλη μία ένδειξη της αξίας μίας εξέτασης. Τα

αποτελέσματα των εξετάσεων άλλαξαν κατά μέσο όρο 0,46 φορές τη πιθανή διάγνωση και κατά 0,32 φορές τη θεραπεία ανά περίπτωση. Συνολικώς, η πιθανολογούμενη διάγνωση μεταβλήθηκε μετά από το 10% των εξετάσεων. Η ιστολογική ή η κυτταρολογική εξέταση, η λαπαροτομία, οι άλλες εξετάσεις σε μορφή κειμένου, η ERCP, η CT και η PTC άλλαξαν συχνότερα την πιθανή διάγνωση. Αντιθέτως, η HT, οι LFTs, οι ON(num) και η ενδοσκόπηση δεν είχαν σχεδόν καθόλου επίδραση στη μεταβολή της πιθανής διάγνωσης.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις άλλαξαν την τρέχουσα θεραπεία στο 7% των περιπτώσεων. Η ERCP, οι "άλλες εξετάσεις με αποτέλεσμα σε μορφή κειμένου", η CT και η PTC ήταν από αυτήν την άποψη οι πιο αποτελεσματικές. Μετά από LFTs, VM, HT και ON(num) η θεραπεία μεταβλήθηκε σπανίως.

Ο κυριότερος σκοπός της μελέτης ήταν να εξακριβωθεί η αντικειμενική συνεισφορά της κάθε εξέτασης στη διαγνωστική διαδικασία, η οποία υπολογίστηκε για κάθε αιτία του ικτέρου με τη χρήση του θεωρήματος του Bayes. Η σχετική συμβολή μίας εξέτασης στην διαφορική διάγνωση του ικτέρου ήταν κατά μέσο όρο 4,6%. Τα υψηλότερα ποσοστά σημειώθησαν στις κατηγορίες της χολολιθίασης και του καρκίνου του παγκρέατος και των χοληφόρων, τονίζοντας τη μεγάλη συμβολή των τεχνολογικών εξετάσεων στη τεκμηρίωση των διαγνώσεων αυτών. Αντιθέτως, στις νόσους των οποίων η διάγνωση θεμελειώνεται περισσότερο κλινικώς, όπως η σηπτική κατάσταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, τα ποσοστά της διαγνωστικής συνεισφοράς των εξετάσεων ήταν χαμηλά. Οι εξετάσεις αίματος είχαν συνήθως χαμηλά ποσοστά διαγνωστικής συνεισφοράς και οι απεικονιστικές μέθοδοι υψηλά. Η σχετική διαγνωστική συνεισφορά της ιστολογικής ή κυτταρολογικής εξέτασης, αν και ήταν οι πιο αποτελεσματικές εξετάσεις στην τελική τεκμηρίωση της διάγνωσης, ήταν γενικώς χαμηλή. Έτσι είναι δυνατόν να καταρτίσουμε για κάθε νόσο που προκαλεί ίκτερο ένα συνδυασμό εξετάσεων με την μεγαλύτερη αντικειμενική συνεισφορά στη διαγνωστική διαδικασία προς αποφυγή περιττών εξετάσεων και αυξημένου κόστους.

Σημαντικό στοιχείο στην εποχή του μειωμένου προϋπολογισμού για το σύστημα υγείας αποτελεί ο παράγοντας κόστος. Στην ανάλυση κόστους-όφελους τα καλύτερα αποτελέσματα σημειώθηκαν για το US, τις LFTs και τις VM, αναλόγως της αιτίας του ικτέρου. Η ανάλυση αυτή μπορεί να μας καθοδηγήσει στην πιο αποτελεσματική καθώς και πιο οικονομική επιλογή των διαγνωστικών εξετάσεων για κάθε νόσο.

Από τη σύγκριση της προτεινόμενης επιλογής των εξετάσεων με την πραγματική χρήση των εξετάσεων στη μελέτη, φαίνεται ότι μερικές εξετάσεις υπερεκτιμήθηκαν, ενώ άλλες

χρησιμοποιήθηκαν λιγότερες φορές από αυτές που θα δικαιολογούσαν τα αποτελέσματα της μελέτης. Με τη χρήση της αντικειμενικής διαγνωστικής συνεισφοράς των εξετάσεων στην πιθανολογούμενη νόσο, η τεκμηρίωση της διάγνωσης είναι δυνατό να είναι πιο εύκολη και ταχύτερη. Με την ιδανική επιλογή των εξετάσεων, είναι πιθανόν η διάγνωση να τεκμηριώνεται με τρεις εξετάσεις στις περισσότερες των περιπτώσεων. Με τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-ωφέλειας των διαγνωστικών μεθόδων δύναται να τεκμηριωθεί η διάγνωση κατά τον πιο οικονομικό τρόπο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαγνωστική διαδικασία αποτελεί ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα γνώσεων, πληροφοριών, οι οποίες προκύπτουν απο κλινικές και παρακλινικές εξετάσεις, καθώς και από το ιστορικό του ασθενή και εμπειρίας του κλινικού ιατρού. Η διάγνωση αποτελεί τη σπουδαιότερη διαδικασία στη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή. Η αδιαμφισβήτητη πρόοδος της τεχνολογίας, των ηλεκτρονικών υπολογιστών και της στατιστικής επιστήμης δίνουν πολύτιμα εργαλεία αξιολόγησης, τεκμηρίωσης και επιλογής στα χέρια του κλινικού ιατρού.
Ο ίκτερος είναι ένα σύμπτωμα το οποίο εμφανίζεται συχνά ως απόρροια πολλών αιτιών. Η ακριβής διάγνωση της αιτίας του ικτέρου είναι δύσκολη, αλλά πολύ σημαντική διότι πολλά από τα αίτια του θεραπεύονται πλήρως. Η δυσκολία της ακριβούς διάγνωσης έγκειται στη μεγάλη ποικιλία των εξετάσεων και στη σωστή επιλογή της αλληλουχίας τους. Η διάγνωση όμως αυτή παρακωλύεται, όπως προαναφέρθηκε από δύο παράγοντες, από την εμπειρία του κλινικού ιατρού αναφερόμενοι στην ικανότητα του να συλλέγει, να επεξεργάζεται και να αξιολογεί τις κατάλληλες πληροφορίες, και από την ανεπάρκεια των διαγνωστικών μέσων, σημείο στο οποίο επεισέρχεται η τεχνολογική πρόοδος τείνοντας να λύσει τα προβλήματα εδώ.

Είναι λοιπόν εφικτό να μετρήσουμε τη συμβολή της κάθε χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής εξέτασης στη διαδικασία επίτευξης της σωστής διάγνωσης. Ο ίκτερος αποτελεί ενδιαφέρουσα πάθηση για τον σκοπό αυτό, διότι παρουσιάζεται σε ετερογενή ομάδα νοσηρών καταστάσεων, ενώ η τεκμηρίωση του αιτίου βασίζεται σε μεγάλο ποσοστό στις διαθέσιμες παρακλινικές εξετάσεις. Ο τρόπος επιλογής των παρακλινικών εξετάσεων συμβάλλει στον καθορισμό της διαγνωστικής αξίας. Επειδή ο κλινικός ιατρός συχνά παραγγέλει περισσότερες του δέοντος εξετάσεις, είναι προφανής η ανάγκη υιοθέτησης κατευθυντήριων γραμμών. Η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της ανάγκης θα οδηγήσει στη βελτίωση της ιατρικής φροντίδας και στη μείωση του κόστους. Στην επιλογή των διαγνωστικών εξετάσεων λαμβάνονται υπόψην τα ακόλουθα: α) τα χαρακτηριστικά της εξέτασης, όπως ευαισθησία και ειδικότητα, β) το κόστος της εξέτασης, γ) η πιθανότητα της υποψιαζόμενης διάγνωσης, δ) το κόστος νοσηλείας.

Υπάρχει μεγάλος αριθμός διαδοχικών επιλογών. Ο κλινικός ιατρός επιλέγει με βάση τη λογική του, το ένστικτό του και των κατευθυντήριων γραμμών που υπάρχουν. Οι μέθοδοι οι

οποίες έχουν αναπτυχθεί για να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό στη διάγνωση του ικτέρου είναι: α) αποφάσεις οι οποίες βασίζονται στη διαίσθηση, β) με τη βοήθεια της διαδικασίας ανάλυσης ή λήψης αποφάσεων και γ) με τη βοήθεια συστημάτων υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων. Τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούν τυποποιημένα ερωτηματολόγια και φόρμες για την ιδανική συλλογή στοιχείων, με τα οποία δημιουργούνται οι βάσεις δεδομένων. Τα στοιχεία αυτά χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη διαγνωστικών προγραμμάτων. Η λήψη διαγνωστικών αποφάσεων είναι ουσιαστικά η διαχείρηση και η επεξεργασία των στοιχείων.

Η εφαρμογή των υπολογιστικά υποβοηθούμενων διαγνωστικών συστημάτων σε περιπτώσεις ικτέρου είναι θέμα μελετών τα τελευταία 40 χρόνια. Η στατιστική διαγνωστική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον είναι το θεώρημα του Bayes. Η διαγνωστική ακρίβεια αυτής κυμαίνεται σε ποσοστό 54% για 36 πιθανές διαγνώσεις έως και 92% για δύο πιθανές διαγνώσεις. Ο κλινικός ιατρός υπερτερεί σε διαγνωστική ακρίβεια έναντι αυτής του υπολογιστικού προγράμματος, όταν χρησιμοποιούνται τα ίδια στοιχεία, ώστε η χρήση αυτού να μην είναι δυνατό να προβεί σε αντικατάσταση των ιατρών. Η χρήση υπολογιστικών συστημάτων οδηγεί τους κλινικούς ιατρούς προς την πληρέστερη εφαρμογή των κλασσικών ιατρικών διαγνωστικών χειρισμών ενώ μπορεί να συντελέσει στην επιλογή της διαγνωστικής στρατηγικής και των ειδικών παρακλινικών εξετάσεων.

Η παρούσα μελέτη στηρίχθηκε σε μία βάση δεδομένων με κλινικά στοιχεία 1940 μη επιλεγμένων ικτερικών ασθενών. Χρηματοδοτήθηκε και υποστηρίχθηκε από την Ευρωπαική Κοινότητα. Ο σχεδιασμός της μελέτης έγινε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να μας οδηγήσει στο βέλτιστο επίπεδο συλλογής στοιχείων, τα οποία επιτρέπουν την εκτίμηση της συμβολής των διαγνωστικών μεθόδων στην διαφορική διάγνωση του ικτέρου. Η μελέτη είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός υπολογιστικού προγράμματος με τη χρήση του θεωρήματος του Bayes το οποίο δύναται να αξιολογήσει την αντικειμενική συνεισφορά της κάθε διαγνωστικής εξέτασης και να τεκμηριώσει τη διάγνωση κάθε περίπτωσης.

Στόχοι της μελέτης ήταν:

1. Η δημουργία μίας μεγάλης βάσης δεδομένων με κλινικά και παρακλινικά στοιχεία των νόσων, οι οποίες εμφανίζουν ως κύριο σύμπτωμα τον ίκτερο.
2. Η καταγραφή της συχνότητας χρήσης και της διαδοχής των διαγνωστικών μεθόδων στην προσέγγιση των διαφόρων καταστάσεων που εκδηλώνονται με ίκτερο.

3. Η αξιολόγηση της κάθε παρακλινικής εξέτασης καθώς και η συμβολή της στη διαγνωστική διαδικασία των διαφόρων ικτερικών νοσημάτων.
4. Η ανάλυση και εκτίμηση του κόστους σε σχέση με το όφελος που προκύπτει από τη συμμετοχή της κάθε διαγνωστικής μεθόδου σ'αυτήν τη διαδικασία.
5. Η ανάπτυξη ενός υπολογιστικά υποβοηθούμενου διαγνωστικού προγράμματος, το οποίο βασίζεται τόσο σε κλινικά στοιχεία όσο και στα αποτελέσματα των παρακλινικών εξετάσεων, με σκοπό την βοήθεια του κλινικού ιατρού στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου.

Αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

1. Οι 4 μεγάλες κατηγορίες ικτερικών περιπτώσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερες από 200 περιπτώσεις: α) Χολολιθίαση, β) Πρωτοπαθές καρκίνωμα του παγκρέατος ή των χοληφόρων, γ) Οξεία ιογενής ηπατίτις, δ) Αλκοολική ηπατική νόσος.
2. Χρησιμοποιήθηκαν 9251 εξετάσεις, οι οποίες απέφεραν περίπου 50.000 πληροφορίες.
3. Αριθμητικά αποτελέσματα είχαν 5853 εξετάσεις. Αποτελέσματα σε μορφή κειμένου είχαν 3398 εξετάσεις.
4. Για την τεκμηρίωση μίας διάγνωσης χρησιμοποιήθησαν κατά μέσο όρο 4,8 διαγνωστικές μέθοδοι και 25,8 παρακλινικά στοιχεία.
5. Οι διαγνωστικές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως επί το πλείστον για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ήταν α) η ηπατική λειτουργία, β) η γενική εξέταση αίματος, γ) το υπερηχογράφημα, δ) οι ιολογικές εξετάσεις, ε) η ERCP, στ) η αξονική τομογραφία και ζ) η PTC.
6. Καταγραφή ζευγών εξετάσεων, οι οποίες προκαλούνται απο το αποτέλεσμα μίας άλλης εξέτασης.
7. Καταγραφή της αλληλουχίας των ζητούμενων διαγνωστικών εξετάσεων.
8. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων άλλαξαν κατά μέσο όρο 0,46 φορές την πιθανή διάγνωση και 0,32 φορές την θεραπεία ανά περίπτωση.
9. Οι διαγνωστικές εξετάσεις άλλαξαν την τρέχουσα θεραπεία στο 7% των περιπτώσεων.
10. Η συχνότητα τεκμηρίωσης και μεταβολής της διάγνωσης είναι δείκτες της διαγνωστικής αξίας μίας εξέτασης.
11. Για τις διαγνωστικές εξετάσεις το μέσο ποσοστό αύξησης της πιθανότητας να είναι σωστή η διάγνωση είναι 4,6%.

12. Καθορισμός της αντικειμενικής διαγνωστικής αξίας της κάθε εξέτασης με τη βοήθεια υπολογιστικού προγράμματος με τη χρήση του θεωρήματος του Bayes σε κάθε κατηγορία αιτίας ικτέρου.
13. Εγινε ανάλυση κόστους-όφελους των διαγνωστικών εξετάσεων. Τα καλύτερα αποτελέσματα σημειώθηκαν για το υπερηχογράφημα, την ηπατική λειτουργία και τις ιολογικές εξετάσεις, αναλόγως της αιτίας του ικτέρου.
14. Η διαγνωστική ακρίβεια του κλινικού ιατρού σε όλες τις 1940 περιπτώσεις χρησιμοποιώντας μόνο τα κλινικά στοιχεία ήταν 73%.
15. Η συνολική ακρίβεια του διαγνωστικού υπολογιστικού προγράμματος, όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα κλινικά στοιχεία ήταν 62%. Η ακρίβεια αυξήθηκε στο 84% όταν έγινε χρήση των κλινικών και παρακλινικών στοιχείων.

Βλέπουμε λοιπόν ότι η αποτελεσματική τεκμηρίωση της διάγνωσης ενός ικτερικού ασθενή απαιτεί απο τον κλινικό ιατρό κλινική επιδεξιότητα και αξιολόγηση αυτής κατά τρόπο αντικειμενικό. Η διαγνωστική αξία των μεθόδων στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου ποικίλλει. Θεωρητικώς, η αιτία του ικτέρου καθορίζεται από το συνδυασμό το πολύ μέχρι τριών εκ των αποτελεσματικών εξετάσεων, στις περισσότερες περιπτώσεις. Με τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-ωφέλειας των διαγνωστικών μεθόδων δύναται να τεκμηριωθεί η διάγνωση με πιο οικονομικό τρόπο.

SUMMARY

Background & Aims. Computer-assisted diagnostic systems are not substantially more accurate than the clinician in the differential diagnosis of jaundice, but may help in optimal selection and sequencing of tests. The present study aimed to assess with an electronic diagnostic tool the pattern of ordering tests and the diagnostic contribution and related financial cost of each test in jaundiced patients, in an effort to make the clinician's diagnostic behaviour more efficient and economical.

Methods. Clinical and diagnostic test data were prospectively gathered from 1940 jaundiced patients and entered in a Bayesian diagnostic program. The cases were classified into 19 disease categories causing jaundice. The ordering sequence, reasons of ordering the tests and their results on working diagnosis and treatment were recorded. The test results were added to the existing diagnostic evidence and the program calculated the diagnostic contribution of each test.

Results. A total of 9251 diagnostic tests were ordered, which delivered approximately 50000 data. An average number of 4.77 diagnostic tests were used to establish the correct diagnosis. Quantitative assessment of the diagnostic contribution of each test was calculated for each disease category. Cost-effective analysis was performed in order to assess more efficient use of diagnostic tools. Theoretically, the cause of jaundice might be detected by the use of three tests in most of the cases. The doctor's diagnostic accuracy using only clinical data was 73%. The computed diagnostic accuracy, using Bayes' values for clinical data and diagnostic test results, was for the entire group 84%.

Conclusions. It is possible to determine objectively the diagnostic contribution of each test in establishing the diagnosis. The observed physician's behaviour in ordering the various diagnostic tests might be improved with regard to its efficacy and its cost-effectiveness profile.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fevery J, Vanstapel F, Blanckaert N. Bile pigment metabolism. Bailliere's Clin Gastroenterol 1989; 3: 283-312.
2. Sherlock S. Jaundice. In: Diseases of the liver and biliary system, Sherlock S (ed.). 8η έκδοση, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989, σελ. 230-247.
3. Isselbacher KJ. Jaundice and hepatomegaly. In: Harrison's Principals of Internal Medicine, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. (eds.). 11η έκδοση, McGraw-Hill Book Company, New York, 1987, σελ. 183-188.
4. Isselbacher KJ. Disturbance of bilirubin metabolism. In: Harrison's Principals of Internal Medicine, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. (eds.). 11η έκδοση, McGraw-Hill Book Company, New York, 1987, σελ. 1320-1325.
5. Hayes PC, Bouchier IAD. Postoperative jaundice. Bailliere's Clin Gastroenterol 1989; 3: 485-505.
6. Theodossi A, Knill-Jones RP, Skene A, et al. Inter-observer variation of symptoms and signs in jaundice. Liver 1981; 1: 21-32.
7. O'Brein SF, Given HF, Lavelle SM. Experiences with compiling a diagnostic database on jaundice presenting to a general hospital. Irish J Med Sci 1987; 156: 93-97.
8. Theodossi A. The value of symptoms and signs in the assessment of jaundiced patients. Clin Gastroenterol 1985; 14: 545-557.
9. Lavelle SM, Kanagaratnam B. The information value of clinical data. Int J Biomed Comput 1990; 26: 203-209.
10. Elias E. Clinical and biochemical diagnosis of jaundice. Bailliere's Clin Gastroenterol 1989; 3: 357-385.
11. Khullar S, Bjorkman DJ, Tolman KG. Clinical perspective of imaging in diffuse liver disease and hepatic vascular disorders. Semin Ultrasound CT MRI 1995; 16: 2-7.
12. Khullar S, Bjorkman DJ, Tolman KG. Clinical perspective of imaging in diffuse liver disease and hepatic vascular disorders. Semin Ultrasound CT MRI 1995; 16: 2-7.
13. Hagenmueller F, Schwacha H. Diagnostic procedures and endoscopic measures for bile duct stones. Bailliere's Clin Gastroenterol 1992; 6: 785-798.

14. Cohen SM, Kurtz AB. Biliary sonography. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1171-1198.
15. Ferrucci JT. Gallbladder stones: diagnostic procedures. Bailliere's Clin Gastroenterol 1992; 6: 659-677.
16. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a comparative study with ultrasonography and computed tomography, Gastrointest Endosc 1997; 45: 143-146.
17. Hagenmueller F, Schwacha H. Diagnostic procedures and endoscopic measures for bile duct stones. Bailliere's Clin Gastroenterol 1992; 6: 785-798.
18. van Leeuwen DJ, Reeders JWAJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma as a diagnostic and therapeutic dilemma. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 89-93.
19. Chijiiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F. Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of gallbladder carcinoma. World J Surg 1991; 15: 322-327.
20. Chao TC, Wang CS, Jeng LB, Jan YY, Chen MF. Primary carcinoma of the gallbladder in Taiwan. J Surg Oncol 1996; 61: 49-55.
21. Frezza EE, Mezghebe H. Gallbladder carcinoma: a 28 year experience. Int Surg 1997; 82: 295-300.
22. Oikarinen H, Paivansolo M, Lahde S, Tikkakoski T, Suramo I. Radiological findings in cases of gallbladder carcinoma. Eur J Radiol 1993; 17: 179-183.
23. Arnaud JP, Casa C, Georgeac C, et al. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 143 cases. Hepatogastroenterology 1995; 42: 811-815.
24. Campbell WL, Ferris JV, Holbert BL, et al. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Evaluation with CT, cholangiography, US, and MR imaging. Radiology 1998; 207: 41-50.
25. Smits NJ, Reeders JWAJ. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: Role of ultrasound. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4:20-24.
26. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 317-325.

27. Pasanen PA, Partanen K, Pikkarainen P, Alhava E, Janatuinen E, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancretography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. Eur J Surg 1993; 159: 23-29.
28. Freeny PC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. Radiol Clin North Am 1989; 27; 121-128.
29. Baron PL, Kay C, Hoffman B. Pancreatic Imaging. Surg Oncol Clin North Am 1999; 8: 35-58.
30. Pedrosa LS, Casanova R, Rodrigues R. Computed tomography in obstructive jaundice, part I: the level of obstruction Radiology 1981; 139: 627-634.
31. Pedrosa LS, Casanova R, Lezana AH, Fernandez MC. Computed tomography in obstructive jaundice, part I: the cause of obstruction Radiology 1981; 139: 635-645.
32. Freeny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 12-17.
33. Wyatt S, Fishman E. Biliary tract obstruction. The role of spiral CT in detection and definition of diasese. Clinical Imaging 1997; 21: 27-34.
34. Foley WD, Jochem RJ. Computed tomography. Focal and diffuse liver disease. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1213-1233.
35. Nelson RC. Techniques for computed tomography of the liver. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1199-1212.
36. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. Semin Ultrasound CT MRI 1995; 16: 16-33.
37. Baron RL. Computed tomography of the biliary tree. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1235-1250.
38. Neitlich JD, Topazian M, Smith RC, et al. Detection of choledocholithiasis: comparison of unhanced helical CT and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Radiology 1997; 203: 753-757.
39. Bluemke DA, Fishman EK. CT and MR evaluation of pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998; 7: 103-124.
40. Freeny PC. Radiology of the pancreas: Two decades of progress in imaging and intervention. Am J Roentgenol 1988; 150: 975-981.

41. Ishiguchi T, Maruyama K, Fukatsu H, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of pancreatic carcinoma. Semin Surg Oncol 1998; 15: 23-32.
42. Freeny P, Traverso L, Ryan J. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. Am J Surg 1993; 165: 600-605.
43. van Gulik TM, Moojen TM, van Geenen R, et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 85-88.
44. Kanzer GK, Weinreb JC. Magnetic resonance imaging of diseases of the liver and biliary system. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1259-1284.
45. DeMatteo RP, Fong Y. Imaging of hepatobiliary neoplasms. Surg Oncol Clin North Am 1999; 8: 59-89.
46. Matsui O, Kadoya M, Takashima T. Intrahepatic periportal abnormal intensity on MR images: An indication of various hepatobiliary diseases. Radiology 1989; 171:335-338.
47. Catalano C, Pavone P, Laghi A, et al. Pancreatic adenocarcinoma: combination of MR imaging, MR angiography and MR cholangiopancreatography for the diagnosis and assessment of resectability. Eur Radiol 1998; 8: 428-434.
48. Ferrucci JT. MRI and MRCP in pancreatobiliary malignancy. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 18-19.
49. Brink JA, Borrello JA. MR imaging of the biliary system. Magn Reson Imaging Clin North AM 1995; 3: 143-160.
50. Fulcher AS, Turner MA, Zfass AM. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a new technique for evaluating the biliary tract and the pancreatic duct. Gastroenterologist 1998; 6: 82-87.
51. Pavone P, Laghi A, Panebianco V, et al. MR cholangiography: techniques and clinical applications. Eur Radiol 1998; 8: 901-910.
52. Lomanto D, Pavone P, Laghi A, et al. Magnetic resonance-cholangiopancreatography in the diagnosis of biliopancreatic diseases. Am J Surg 1997; 174: 33-38.
53. Takehara Y. Can MRCP replace ERCP? J Magn Reson Imaging 1998; 8: 517-534.
54. Yamaguchi K, Chijiwa K, Shimizu S, et al. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. Am J Surg 1998; 175: 203-208.

55. Feldman DR, Kulling DP, Kay CL, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a novel approach to the evaluation of suspected pancreatobiliary neoplasms. Ann Surg Oncol 1997; 4: 634-638.
56. Magnuson TH, Bender JS, Duncan MD. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. J Am Coll Surg 1999; 189:63-71.
57. Trede M, Rumstadt B, Wendl K, et al. Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. Ann Surg 1997; 226: 393-405.
58. Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledolithiasis. Gastrintest Endosc 1998; 47: 439-448.
59. Pasricha PJ. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones: erosion of the gold standard. Gastroenterology 1996; 111: 829-830.
60. Soehendra N. Common areas of interest between interventional biliary radiology and endoscopy. AM J Roentgenol 1995; 164: 547-551.
61. Venbrux AC. Interventional radiology in the biliary tract. Curr Opin Radiol 1992; 4: 83-92.
62. Low VH. Retrograde cholangiography of malignant biliary strictures: spectrum of appearances and pitfalls. Abdom Imaging 1997; 22: 421-425.
63. Nix GA, van Overbeeke IC, Wilson JH, ten Kate FJ. ERCP diagnosis of tumors in the region of the head of the pancreas. Analysis of criteria and computer-aided diagnosis. Dig Dis Sci 1988; 33: 577-586.
64. Linderquist A. The radiology of jaundice. Bailliere's Clin Gastroenterol 1989; 3: 387-406.
65. Burchart F, Kruse A. Direct cholangiography and biliary drainage. Scnd J Gastroenterol 1996; 216 Suppl: 59-72.
66. Nelsen KM, Kastan DJ, Shetty PC, et al. Utilization pattern and efficiacy of nonsurgical techniques to establish drainage for high biliary obstruction. J Vasc Interv Radiol 1996; 7: 751-756.

67. Yadav RK, Magu S, Sharma A, et al. Evaluation of various diagnostic signs on percutaneous transhepatic cholangiography in obstructive jaundice. J Indian Med Assoc 1998; 96: 330-332.
68. Drane WE. Nuclear medicine techniques for the liver and biliary system. Update for the 1990s. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1129-1150.
69. Tham TC, Collins JS, Watson RG, et al. Diagnosis of common bile duct stones by intravenous cholangiography: prediction by ultrasound and liver function tests compared with endoscopic retrograde cholangiography. Gastrointest Endosc 1996; 44: 158-163.
70. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography and angiography. Endoscopy 1993; 25: 58-68.
71. Awad SS, Colletti L, Mulholland M, et al. Multimodality staging optimizes resectability in patients with pancreatic and ampullary cancer. Am Surg 1997; 63: 634-638.
72. Lau W, Lueng K, Lueng TW, et al. A logical approach to hepatocellular carcinoma presenting with jaundice. Ann Surg 1997; 225: 281-285.
73. Bardales RH, Stanley MW, Simpson DD, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of duodenal, biliary, and ampullary neoplasms. Am J Clin Pathol 1998; 109: 540-548.
74. Stevens PD, Lightdale CJ. The role of endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998; 7: 125-133.
75. Palazzo L. Imaging and staging of bilio-pancreatic tumours: Role of endoscopic and intra-ductal ultrasonography and guided cytology. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 4: 25-27.
76. Bogen GL, Mancino AT, Scott-Conner CEH. Laparoscopy for staging and palliation of gastrointestinal malignancy. Surg Clin North Am 1996; 76: 557-569.
77. Udwadia TE. Peritoneoscopy for surgeons. Ann R Coll Surg Engl 1986; 68: 125-129.
78. Hall TJ, Donaldson DR, Brennan TG. The value of laparoscopy under local anaesthesia in 250 medical and surgical patients. Br J Surg 1980; 67: 751-753.
79. Sackier J. Diagnostic laparoscopy in nonmalignant disease. Surg Clin North Am 1992; 72: 1033-1043.

80. Minami Y, Seki K, Nishikawa M, et al. Laparoscopic findings of the liver in the diagnosis of primary biliary cirrhosis: “reddish patch”, a laparoscopic feature in the asymptomatic stage. Endoscopy 1982; 14: 203-208.
81. Onji M, Yamashita Y, Kato T, et al. Laparoscopic histopathological analysis of “gentle undulation” findings observed in patients with primary biliary cirrhosis. Endoscopy 1987; 19: 17-19.
82. Schiff L. Jaundice. Clinical pearls and perils revisited. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 383-385.
83. Fernadez-del Castillo C, Warshaw AL. Laparoscopic staging and peritoneal cytology. Surg Oncol Clin North AM 1998; 7: 135-142.
84. Anren-Sandberg A, Lindberg CG, Lundstedt C, Ihse I. Computed tomography and laparoscopy in the assessment of the patient with pancreatic cancer. J Am Coll Surg 1998; 186: 35-40.
85. Pugliese V, Conio M, Nicolo G, et al. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. Gastrointest Endosc 1995; 42: 520-526.
86. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: a result of a prospective study. Gastrointest Endosc 1995; 42: 565-572.
87. Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, et al. Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. Gastrointest Endosc 1999; 49: 322-327.
88. del Pilar Fernandez M, Murphy FB. Hepatic biopsies and fluid drainages. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1311-1328.
89. Fornari F, Civardi G, Cavanna L, et al. Complications of ultrasonically guided fine-needle abdominal biopsy. Results of a multicenter Italian study and review of the literature. The Cooperative Italian Study Group. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 949-955.
90. Rodriguez J, Kasberg C, Nipper M, et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: a retrospective analysis of diagnostic accuracy. Am J Gastroenterol 1992; 87: 1610-1613.
91. Rossi RL, Cady B. Cost effectiveness in surgery. Preface. Surg Clin North Am 1996; 76.

92. Borlase BC, Eiseman B. Routine labaratory tests. In: Cost-effective surgical management, Eiseman B, Stahlgren LR (eds.) Philadelphia, WB Saunders Company, 1987, σελ. 5-12.
93. Eiseman B, Borlase BC. Measurement of cost-effectiveness. In: Cost-effective surgical management, Eiseman B, Stahlgren LR (eds.) Philadelphia, WB Saunders Company, 1987, σελ. 1-5.
94. Anbar M, Spangler RA, Scott P. Clinical Biophysics. St Louis, WH Green, 1984.
95. Clarke JR. A tutorial series on surgical decision making (Editorial). Theor Surg 1990; 5: 105-106.
96. de Dombal FT. Weighting up the evidence. In: de Dombal FT (ed). Surgical decision making. Oxford Butterworth-Heinemann Ltd 1993: 27-47.
97. Cox K. Clinical decision making. In: Marshall V, Ludbrook J (eds). Clinical science for surgeons. Basic surgical practice. Butterworths 1988: 652-663.
98. Sox CH. Decision analysis: a basic clinical skill? N Eng J Med 1987; 316: 271-272.
99. Clancy CM, Cebul RD, Williams SV. Guiding induvidial decisions: a randomized controlled trial of decision analysis. Am J Med 1988; 84: 283-288.
100. Medical decision making. The challenges involved in the changing face of health care (Editorial). Theor Surg 1988; 3: 29-31.
101. de Dombel FT. How do surgeons assimilate information? Theor Surg 1986; 1: 47-54.
102. de Dombal FT. Introduction to surgical decision making. In: de Dombal FT (ed). Surgical decision making. Oxford Butterworth-Heinemann Ltd 1993: 1-9.
103. de Dombel FT. Obtaining, recording and transmitting good information. In: de Dombal FT (ed). Surgical decision making. Oxford Butterworth-Heinemann Ltd 1993: 10-26.
104. Clarke JR, Hayward CZ. A scientific approach to surgical reasoning I. Diagnostic accuracy - sensitivity, specificity, prevalence, and predictive value (Tutorial). Theor Surg 1990; 5: 129-132.
105. Margolis CZ. Use of clinical algorithms JAMA 1983; 249: 627-632.
106. Pliskin JS. Medical strategies, clinical algorithms, protocol charts and decision analysis: some definitions and implications for surgical care. Theor surg 1988; 2: 199-203.
107. Knill-Jones PR. Diagnostic systems as an aid to clinical decision making. Br Med J 1987; 295: 1392-1396.

108. Teicher I, Landa B, Cohen M, Kabnick LS, Wise L. Scoring system to aid in diagnosis of appendicitis. Ann Surg 1983; 198: 753-759.
109. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynaecol Obster 1974; 139: 69-81.
110. Adams ID, Chan M, Clifford PC, et al. Computer aided diagnosis of acute abdominal pain: a multicentre study. Br Med J 1986; 293: 800-804.
111. de Dombal FT. Diagnosis of acute abdominal pain. Churchil Livingstone, Edinburgh 1991.
112. Sturman MF, Petrez M. Computer-assisted diagnosis of acute abdominal pain. Compr Ther 1989; 15: 26-35.
113. Molino G, Ballare M, Aurucci PE, Di Manea VR. Application of artificial intelligence techniques to a well defined clinical problem: jaundice diagnosis. Int J Biomed Comput 1990; 12: 189-202.
114. Alton EWFW, Newman N, Hooper J, et al. "Solubile": Decision-making in the diagnosis of jaundice. Int J Biomed Comput 1991; 27: 47-57.
115. Molino G, Molino F, Furia D, et al. Computer-aided diagnosis in jaundice: comparison of knowledge-based and probabilistic approaches. Meth Inform Med 1996; 35: 41-51.
116. Σανιδάς Η. Υπολογιστικά υποβοηθούμενη διάγνωση της οξείας κοιλίας. Διδακτορική διατριβή. Ηράκλειο 1992.
117. Bernardinis M, Viloli V, Montanari M, Roncoroni L, Peracchia A. A simple use of Bayes' theorem for the early prediction of survival in acute pancreatitis. Theor Surg 1987, 2: 110-117.
118. Gebul RD. The likelihood ratio and diagnostic tests. Ann Intern Med 1986; 104: 888-889.
119. Hlatky MA. Mark DB, Harrel FE, et al. Rethinking sensitivity and specificity. Am J Cardiol 1987; 59: 1195-1198.
120. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficiacy of diagnostic tests. N Eng J Med 1978; 299: 926-930.
121. Sox HC. Probability theory in the use of diagnostic tests. Ann Intern Med 1986; 104: 60-66.

122. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Theor Surg 1992; 7: 86-90.
123. LiVoti G, Pepe E, Tulone V, Coniglio V, Cataliotti F. Computerized prediction of perforating appendicitis in children. Theor Surg 1989; 4: 202-204.
124. McAdams WAF, Brock BM, Armitage T, Davenport P, de Dombel FT. Twelve years' experience of computer aided diagnosis in a district general hospital. Ann R Coll Surg Engl 1990; 72: 140-146.
125. de Dombel FT. Back to the future; or forward to the past? Gut 1987; 28: 373-377.
126. Kirkeby Y, Riso C. Use of a computer system for diagnosing acute abdominal pain in a small hospital. Scand J Gastroenterol 1987; 128: 174-176.
127. Paterson-Brown S, Vipond MN. Modern aids to clinical decision-making in the acute abdomen. Br J Surg 1990; 77: 13-18.
128. Sutton GC. Computer-aided diagnosis: a review Br J Surg 1989; 76: 82-85.
129. Lindberg G, Lundquist P, Seensalu R, Linden R, Nilsson LH. Prospective evaluation of "GLADYS", a system for computed-assisted diagnosis of dyspepsia. Theor Surg 1992; 7: 169-176.
130. de Dombel FT, Leaper DJ, Staniland JR, Horrocks JC, McCann AP. Computer aided diagnosis of acute abdominal pain. Br Med J 1972: 2 (5804): 9-13.
131. Wilson DH, Wilson PD, Walmsley RG, Horrocks JC, de Dombal FT. Diagnosis of acute abdominal pain in the accident and emergency department. Br J Surg 1977; 64: 250-254.
132. Dickson JA, Edwards N, Jones AP. Computer-assisted diagnosis of acute abdominal pain in childhood. Lancet 1985; 1 (8442): 1389-1390.
133. de Dombal FT, Leaper DJ, Horrocks JC, Staniland JR, McCann AP. Human and computer-aided diagnosis of abdominal pain: further report with emphasis on performance of clinicians. Br Med J 1974; 1 (904): 376-380.
134. de Dombal FT, Dallos V, McAdam WAF. Can computer-aided teaching package improve clinical care in patients with acute abdominal pain? Br Med J 1991; 302: 1495-1497.
135. Boom R, Chavez-oest J, Gonzalez C, et al. Physicians' diagnoses compared with algorithmic differentiation of causes of jaundice. Med Decis making 1988; 8: 177-181.

136. Eiseman B, Warren GH. Cost-effective diagnosis of jaundice. In: Cost-effective surgical management, Eiseman B, Stahlgren LR (eds.) Philadelphia, WB Saunders Company, 1987, σελ. 87-94.
137. Matzen P, Malchow-Moeller A, Hilden J, et al. Differential diagnosis of jaundice: a pocket diagnostic chart. Liver 1984; 4: 360-371.
138. Thaler MM. Jaundice in the newborn. Algorithmic diagnosis of conjugated hyperbilirubinemia JAMA 1977; 237: 58-62.
139. Ostrow JD. Jaundice in older children and adults. Algorithms for diagnosis. JAMA 1975; 234: 522-526.
140. Fisher MG, Gelb AM, Weingarten LA. Cholestatic jaundice in adults: Algorithms for diagnosis. JAMA 1981; 245: 1945-1948.
141. Black ER. Diagnostic strategies and test algorithms in liver disease. Clin Chem 1997; 43: 1555.
142. Vissers MC, Greve JW, Gouma DJ, et al. Introduction of a computerised protocol in clinical practice: is there anything to gain? Eur J Surg 1997; 163: 245-254.
143. Matzen P, Malchow-Moller A. Use of computers in diagnosis of jaundice. Bailliere's Clin Gastroenteol 1989; 3: 407-421.
144. Rossi RL, Traverso LW, Pimentel F. Malignant obstructive jaundice. Evaluation and management. Surg Clin North Am 1996; 76: 63-70.
145. Lindberg G, Thomsen C, Malchow-Moller, et al. Differential diagnosis of jaundice: applicability of the Copenhagen Pocket Chart proved in Stockholm patients. Liver 1987; 7: 43-49.
146. Malchow-Moller A, Thomsen C, Hilden J, et al. A decision tree for early differentiation between obstructive and non-obstructive jaundice. Scan J Gastroenterol 1988; 23: 391-401.
147. Burbank F. A computer diagnosis system for the diagnosis of prolonged undifferentiating liver disease. Am J Med 1969; 46: 401-415.
148. Cattaneo AD, Lucchelli PE, Rocca E, et al. Computer versus clinical diagnosis of biliary tract diseases. J Abdom Surg 1972; 31: 71-75.
149. Knill-Jones RP, Stern RB, Girmes DH, et al. Use of a sequential Bayesian model in diagnosis of jaundice by computer. Br Med J 1973; 1: 530-533.

150. Stern RB, Knill-Jones RP, Williams R. Use of computer program for diagnosing jaundice in district hospitals and specialized liver unit. Br Med J 1975; 2 (5972): 659-662.
151. Girardin M-FS-M, le Minor M, Alperovitch A, et al. Computer-aided selection of diagnostic tests in jaundiced patients. Gut 1985; 26: 961-967.
152. Malchow-Moller A, Thomsen C, Matzen p, et al. Computer diagnosis in jaundice: Bayes' rule founded on 1002 consecutive cases. J Hepatol 1985; 3: 154-163.
153. Γοντικάκης Ε. Υπολογιστικά υποβοηθούμενη διάγνωση του ικτέρου. Διαδακτορική διατριβή. Ηεράκλειο 1996.
154. Euricterus Project Management Group. Objective medical decision making: clinical data base for diagnosis of jaundice (Euricterus). In: Advances in Biomedical Engineering, Benneken JEW, Thevenin V (eds.). Amsterdam, IOS Press, 1993, pp. 35-63.
155. Passanen PA, Pikkarainen P, Alhava E, et al. Evaluation of a computer-based diagnostic score system in the diagnosis of jaundice and cholestasis. Scan J Gastroenterol 1993; 28: 732-736.
156. Segaar RW, Wilson JHP, Habbema JDF. Test selection in jaundice: a comparison between physician behavior and a diagnostic model. Meth Inf Med 1992; 31: 12-17.
157. Bates DW, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. A randomized trial of a computer-based intervention to reduce utilization of redundant laboratory tests. Am J Med 1999; 106: 144-150.
158. Lindberg G. Effects of observer variation on performance in probablistic diagnosis. Meth Inform Med 1981; 20: 163-168.
159. Malchow-Moller A. An algorithm for differential diagnosis in jaundice and its applications. Ann Intern Med 1986; 137: 274-278.
160. Matzen P. Diagnosis in jaundice: a contemporary approach. Dig Dis 1986; 4: 220-230.
161. Khoo US, Lavelle SM. The utility of ancillary tests in the diagnosis of jaundice. Med Inf (Lond) 1988; 13: 93-104.
162. Bismuth H, Houssin D. The economical use of methods employed in the diagnosis of jaundice: decisional attitude as opposed to diagnostic attitude. Nouv Presse Med 1978; 7: 2629-2633.

163. Knill-Jones RP. The diagnosis of jaundice by the computation of probabilities. J R Coll Phys (London) 1975; 9: 205-210.
164. Linberg G. Studies on diagnostic decision making in jaundice. Thesis. Karolinska Institute, Stockholm 1982: 1-60.

Objective assessment of the contribution of each diagnostic test and of the ordering sequence in jaundice caused by pancreato-biliary carcinoma.

Eelco de Bree [1], Dimitris D. Tsiftsis [1], Rui M. Santos [2], Sean M. Lavelle [2], Valentin Cuervas - Mons [2], Andre Gauthier [2], Chris Gips [2], Axel Malchow - Moeller [2], Giani Molino [2], Gerhard Rohr [2], Andrew Theodossi [2] and Dimitris Tsantoulas [2]

[1] Department of Surgical Oncology, University Hospital, P.O. Box 1352, 70014 Herakleion, Greece
[2] The ICTEC Project Management Group,
Post address: R.M. Santos, Hospitais da Universidade de Coimbra, Medicina III, 3049 Coimbra Codex, Portugal

Accepted for publication in *Scandinavian Journal of Gastroenterology*

Abstract

Background & Aims. Computer-assisted diagnostic systems are not substantially more accurate than the clinician in the differential diagnosis of jaundice, but may help in optimal selection and sequencing of tests. The present study aimed to assess with an electronic diagnostic tool the pattern of ordering tests and the diagnostic contribution and related financial cost of each test in jaundiced patients with pancreato-biliary carcinoma, in an effort to make the clinician's diagnostic behaviour more efficient and economical.

Methods. Clinical and diagnostic test data were prospectively gathered from 356 jaundiced patients with pancreato-biliary carcinoma and entered in a Bayesian diagnostic program. The test results were added to the existing diagnostic evidence and the program calculated the diagnostic contribution of each test.

Results. A total of 1804 diagnostic tests were ordered. Quantitative assessment of the diagnostic contribution of each test demonstrated, that percutaneous transhepatic cholangiography and computed tomography were associated with the highest provision of information. The most cost-effective tests were ultrasonography and liver function tests.

Conclusions. It is possible to determine objectively the diagnostic contribution of each test in establishing the diagnosis of pancreato-biliary carcinoma. The observed physician's behaviour in ordering the various diagnostic tests might be improved with regard to its efficacy and its cost-effectiveness profile.

Key words: biliary carcinoma, computer-assisted diagnostic systems, diagnostic tests, diagnostic value, jaundice, pancreatic carcinoma

Introduction

In the diagnostic process, the physician uses data from the patient's history and physical examination to establish an initial, working diagnosis, which is the starting point for further investigations, leading to final diagnosis. The mechanism of the diagnostic process is complex, largely empirical and poorly understood (1). A decision support system, based on the patient's history and physical examination data, can give results comparable to the working diagnosis of an experienced physician (2-4). The development of computer-assisted diagnostic systems for the differential diagnosis of jaundice has been attempted in a number of studies during the last 40 years (4-8). These were either knowledge-based systems, using artificial intelligence techniques, or Bayesian systems dependent upon numerical methods.

Jaundice is an attractive medical condition for the development and testing of such a system. It is a quite common feature, its pathophysiology is well understood and in most cases the underlying disease can be diagnosed (5). Computer-aided diagnosis may not be substantially more accurate than that of a clinician, but can serve as a working diagnosis platform. On that can be based the diagnostic investigation process regarding selection and sequencing of tests (6,9) This approach can also prove very useful in the analysis of the diagnostic value and financial cost of each test and help towards a more efficient and profitable use of available technology. A recent study demonstrated that the introduction of a computerised protocol for the diagnostic work-up of patients with suspected malignant obstructive jaundice reduced unnecessary investigations and diagnostic omissions by half (10).

The present study aims to assess the pattern of ordering diagnostic tests, the contribution of each test in establishing the final diagnosis and the financial cost related to this contribution in patients with jaundice caused by primary pancreatic or biliary carcinoma (CPB) in an effort to make the clinician's diagnostic behaviour more efficient and economical. An electronic diagnostic tool was used for this analysis. The system was developed by the European Union ICTEC Project and was based on data from almost two thousand jaundiced patients gathered prospectively from all over Europe. The subgroup of CPB was chosen because the diagnostic process relies greatly on technological tests, especially on imaging studies (11,12), and because this subgroup was one of the largest disease categories in the ICTEC database. A large number and a great variety of diagnostic tests were ordered and entered in this category, making this disease group an interesting subset for analysis.

Patients and Methods

The ICTEC project was a European Union research programme (DG XII-BMG-CT93-1036-ICTEC) concerning patients with jaundice. Its objective was to establish the pattern of tests employed in the diagnosis of jaundice and to define the contribution of each diagnostic test to the final diagnosis as added-value to the clinical data. This project was a successor to the Euricterus database (13), in which the clinical data of more than eight thousand jaundiced patients had been collected. Inclusion criteria were the same as for the Euricterus project: age 16 years or older and total bilirubin 20 mmol/l or over, regardless of the nature of the disease. Between December 1993 and May 1997 1940 cases of jaundice were entered in the ICTEC database. The cases were gathered from 47 university and general hospitals in 17 European countries and were classified into 17 disease categories, including: acute and chronic viral hepatitis, (sub)fulminant hepatic failure, alcoholic liver disease, auto-immune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary and secondary liver malignancy, pancreato-biliary carcinoma, benign common bile duct stricture, gallstone disease, cholecystitis, pancreatitis, drug jaundice, heart failure, sepsis and unconjugated hyperbilirubinaemia. In cases in which the diagnosis appeared to be wrong after the initial diagnostic process had been completed, the final diagnosis could still be altered until the analysis of the final data in September1997.

The ICTEC project recorded data anonymously from patients presenting with jaundice, including history and physical examination data, diagnostic tests, treatment and outcome. A standardised data entry program, running under Windows 95©, was used. All clinical data were gathered prospectively directly from the patients. Tests ordered by the physician were entered prospectively regarding to the type of the test, the reasons for ordering it, what was expected from the test result and how it influenced the initial diagnosis. Treatment alteration and outcome, the time schedule of test ordering and possible adverse effects were also recorded. The project did not interfere in any way with the ordering of diagnostic tests or therapeutic decisions.

After entering each of the data, a Bayesian diagnostic program calculated the probability of each diagnosis. The test results were added to the existing diagnostic evidence and the program calculated the diagnostic contribution of each test. The diagnostic contribution was measured as the increase in the probability of the initial diagnosis being correct caused by taking the test's result into account. The increment towards

diagnosis provided by a test in each of the 17 disease categories was calculated by subtracting the diagnostic 'probability' of the clinical evidence in each case from the 'probability' of the clinical evidence to which the respective test result had been added. In each case in the database, and each test, those two calculations were made. The differences were summed and the means taken. Thus for each disease the mean increment was calculated of all cases in which the test had been carried out. The Bayesian compatibility of the case to each of the disease categories was calculated by the formula:

$$P/D1_{(f1-n)} = [f1/D1 * f2/D1 ... * fn/D1] / [f1_{/(D1-17)} * f2_{/(D1-17)} ... * fn_{/(D1-17)}]$$

where P is the calculated 'probability' of the disease, D1-17 are the 17 disease categories involved, and f(1-n) are the observed percentile frequencies of each finding clinical and technological, 1 to n, used in the calculation. P is actually a measurement of compatibility with the evidence-pattern of the disease in question, since the 'prior probability' of the disease, a gamble factor, is not used in the formula. Since all disease categories are calculated together every time, correction for the incidence of the findings in the whole population of cases is not necessary: it pertains to all. The contributions vary with the patient's findings. In addition to the mean increment of 'probability' given by a test in a disease, minimum and maximum range is given, with 95% confidence intervals. The mean increment is that pertaining to the final diagnosis involved. In diagnosing a working case the final diagnosis is not yet known. Another measure must be chosen on which to base the increment. The most objective measure for the physician involved is the leading diagnosis as calculated from the Bayesian assessment of the evidence. Therefore this leading disease category is the one selected from which to calculate the increment. The increment provided to the physician is the increment (above the clinical evidence), of the leading disease in the calculated diagnosis at that point. This will usually, as evidence mounts, become the final diagnosis in the case. Finally, the program delivered the financial cost of this contribution for each test. The cost of each test was a calculated average derived from questionnaires filled in at all participating hospitals in 1996. Separately, the sensitivity in demonstrating lesions consistent with CPB correctly was calculated for the four most frequently used imaging tests.

After the physician's evaluation of the clinical data, there were 291 cases (15%) with the initial working diagnosis of CPB. In 356 of the 1940 cases (18.4%) the final diagnosis was CPB, being the second largest disease group. This category included: carcinoma of the head of the pancreas in 186 cases (52.2%), bile duct carcinoma in 100 cases (28.1%), carcinoma of the ampulla of Vater in 30 cases (8.4%), carcinoma of the gallbladder in 15 cases (4.2%), and other in 16 cases (4.5%), whilst in 9 cases (2.5%) the exact localisation was not specified. Intrahepatic biliary carcinoma, diagnosed in four cases, was classified as primary hepatic carcinoma and excluded from the CPB group. In this study the diagnosis CPB was accepted as final, even in the absence of histological confirmation, if the documentation satisfied the attending physician.

Results

The doctor's diagnostic accuracy for CPB, defined as the percentage of cases in which the doctor's initial working diagnosis corresponded to the final diagnosis, was 82%. The doctor's accuracy for the whole group of jaundiced patients was 73%. The sensitivity and specificity of using only clinical information in cases of CPB were 67% and 97% respectively. Thirty three percent of the patients with final diagnosis of CPB were

initially misdiagnosed as having gallstone disease (52 patients), secondary hepatic malignancy (13), primary hepatic malignancy (4), alcoholic liver disease (3), pancreatitis (3), acute viral hepatitis (2), chronic viral hepatitis (2), drug jaundice (1), unconjugated hyperbilirubinaemia (1), benign biliary stricture (1), another or uncertain disease (31) or dual disease (4). Three percent of the patients with the initial working diagnosis of pancreato-biliary cancer were finally diagnosed to have another cause of their jaundice: gallstone disease (16 patients), secondary hepatic malignancy (7), primary liver malignancy (3), benign biliary stricture (3), drug jaundice (2), chronic viral hepatitis (2), pancreatitis (1), acute viral hepatitis (1), other disease (10) or dual disease (7). The computed diagnostic accuracy, using Bayes' values for clinical data and diagnostic test results, was for CPB patients 80% and for the entire group 84%.

Clinical data. In the CPB group the sex distribution was even (50.6% male) and more than 60% of patients was in the 7th and 8th decade of life. The duration of jaundice at presentation was longer than 7 days in the majority of patients. The jaundice was increasing since onset in 80.5%, decreasing in 2.3%, constant in 11.5% and fluctuating in 5.7%. The most common symptoms and signs were yellow sclerae (present in 99.7%), dark urine (85.9%), feeling of generally being unwell (72.5%), weight loss (70.1%), anorexia (69.1%), pale stool (68.4%), deep jaundice (66.2%), abdominal pain (52.8%), fatigue (50.8%), generalised itching (47.2%), nausea or vomiting (42.7%) and wasted appearance (41.0%). A definitely enlarged liver was found in 32.3%, a palpable gallbladder in 16.6% and an abdominal mass in only 5.4%. The triad of Courvoisier was recorded in only 9% of the patients. Fifteen percent of the patients had undergone biliary surgery in the past.

Diagnostic tests. A total of 1804 diagnostic tests were ordered to establish the final diagnosis, resulting in an average of 5.07 tests per case. The number of times each test was ordered and the reason for ordering it are listed in Table I. Liver function tests (LFTs), blood cell count (HT) and abdominal ultrasonography (US) were the more frequently ordered tests. LFTs included total bilirubin, direct bilirubin, transaminases, γGT, alkaline phosphatase, total protein, albumin, and prothrombin time. HT included haemoglobin, white blood cell count and platelets. Whilst LFT and HT were usually ordered as routine tests, imaging studies were performed to confirm, exclude or discover a working diagnosis.

The sequence of ordering the diagnostic tests is shown in Table II. Working back from the final diagnosis of CPB, LFTs were the most frequently ordered first test and HT the most frequently ordered second test. The third was the group of other numeric laboratory tests (ON), which included BSE, CRP, amylase, tumour markers, immunological, and many other numeric tests. The imaging studies of US and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) ranked fourth and fifth.

The effect of the tests on the working diagnosis and on treatment is shown in Tables III, IV and V. Tests that more often advanced or finalised the initial diagnosis included histology/cytology, operation, and the imaging studies. In sharp contrast with these tests, the contribution of LFTs and HT was usually nothing more than being consistent with the working diagnosis.

The sensitivity of US and computed tomography (CT) in demonstrating the pancreato-biliary tumour processes in the cases they were ordered were 48% and 79% respectively. ERCP and percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) demonstrated the malignant obstructing lesion in the jaundice cases

these procedures were performed in 84% and 91% respectively. The 'increment' of each test, defined as above, is shown in Table VI. Only tests which had been ordered at least eight times are listed. This index expresses the value of each test reaching the final diagnosis. PTC, CT, US and ERCP were associated with the highest provision of diagnostic information. Considering the financial cost of each test, the 'value for money', expressed in terms of the amount of increment per ECU, is shown in Table VII for the tests which had been ordered at least eight times.

Discussion

In previous studies, computer-assisted diagnostic systems, based on the patient's history, physical examination data and sometimes simple blood examinations, gave correctly calculated diagnoses comparable to those of a senior clinician (2-4). In our study, the electronic diagnostic tool, using Bayes' values for clinical data and all diagnostic test results, achieved an accuracy of 80% for CPB cases. For the entire group of jaundiced patients, the diagnostic accuracy of the computer program was 84%.

In studies using databases from patients presenting with jaundice the cause was correctly identified in 50-55% of the cases using patients' symptoms only. The addition of physical findings improved diagnostic accuracy by 15%. The inclusion of patient's age and sex improved it further by 3-5% and taking disease prevalence into account added another 3-5%. In the remaining 25-30%, the diagnosis could be made after performing diagnostic tests. [13-15] However, the tests offer a widely varying contribution to the diagnostic process. As documented in studies concerning jaundice, the frequency of tests did not reflect their utility (14). In our study, LFTs and HT were more frequently ordered and comprised almost 40% of the total number of tests performed. In approximately 60% they were ordered as routine examination or without any specific reason. Their effect on the working diagnosis was negligible. These tests finalised, advanced or excluded a working or an alternative diagnosis on just 12-18% of the occasions they were ordered, whilst in the majority of cases they were merely consistent with the working diagnosis. In just 1% they altered the working diagnosis and in 3-4% they modified the prescribed treatment. The proportional contribution of LFTs and HT in establishing the final diagnosis, expressed by the average percentage of increment, were only 4.28% and 1.41%, respectively.

The investigation of jaundice is a multimodality process and besides clinical data and routine laboratory tests, often requires imaging techniques to determine the cause of biliary obstruction (16). Imaging studies play a prominent role in establishing the diagnosis of primary pancreatic or biliary carcinoma (11,12,17,18). The development of new imaging modalities, particularly MRI and endoscopic ultrasonography, and the evolution of some older ones, such as CT, US and ERCP, have substantially advanced the final diagnosis and staging of these malignancies (16,19-23). A safe radiological diagnosis of pancreatic or ampullary carcinoma can be made by US in approximately 60% of cases, by CT in 75-97%, by ERCP in 80-90%, and by PTC in 85% of cases (19,24-26). The reported sensitivity in diagnosing bile duct and gallbladder carcinoma is for US 25-87%, for CT 40-74%, for ERCP 14-75%, and for PTC 0-9%, depending on tumour size, stage, and localisation as well as on patient selection (11,18,20,27-30). The sensitivity of these tests in our heterogenous series is quite similar. Although many series have demonstrated that endoscopic

ultrasonography is a method with a sensitivity higher than 90% for the detection of periampullary and pancreatic tumours (21), this diagnostic test was not included separately in our analysis, since it was used in two cases only, probably for reasons of availability. MRI is included in the analysis of technological tests. This investigation is reported to be accurate in detecting malignancies of the pancreas and the biliary system. Although MRI is still not a primary method for detecting CPB, expensive and not universally available, it is a promising and evolving imaging technique, especially in combination with magnetic resonance cholangiopancreatography (11,12,16, 31). However, the small number of times this test was employed in our cases may have influenced its apparent importance.

In contrast with the use of LFTs and HT, imaging techniques, laparotomy, laparoscopy, histology and cytology were ordered in 60-100% of the cases to confirm, to exclude or to discover a working diagnosis. In 50-90% of the cases, they succeed in finalising or advancing the working diagnosis. Their results altered the working diagnosis and the initiated treatment in up to 17% of the cases. Measured in terms of the average increment of the probability of the working diagnosis being correct, PTC was the most valuable test, with an average increment percentage of 31.09, followed by CT (25.19), US (22.27), ERCP (20.90), MRI (15.07), and laparotomy (13.14). Although laparoscopy is a useful tool in staging CPB (32), its diagnostic effectiveness in our study was minimal (1.67).

The contribution of ERCP and PTC is not confined to the diagnostic process. These invasive methods of cholangiography are also of significant importance in therapeutic management, offering the possibility to perform at the same time internal or external biliary drainage in cases of jaundice caused by an inoperable CPB, severe jaundice and cholangitis. Percutaneous biliary decompression during PTC procedure is the most successful technique in case of high biliary obstruction, while endoscopic placement of biliary stents during ERCP is the best method for obstruction at other levels (33,34). Endoscopic biliary drainage is more cost-effective than palliative surgery in cases of unresectable pancreatic cancer (35). In our series, an attempt for biliary drainage was synchronously performed in approximately two third of these diagnostic procedures. However, in this study only their diagnostic value has been evaluated.

In this study, histological or cytological confirmation of CPB was not a prerequisite for finalising the diagnosis when the imaging modalities offered enough evidence to support the clinician's diagnosis. Tissue diagnosis can be obtained during operation. Percutaneous fine-needle aspiration, endoscopic biopsies or endoscopic retrograde brushing of the biliary tree have a sensitivity of 60-90% in CPB (18,21,24,36). In our study, although histological and cytological examinations finalised the working diagnosis in approximately 75% of the cases in which they were ordered, their proportional contribution to increasing the probability of the final diagnosis was minimal, with an average increment percentage of only 0.48. Probably, in most cases, the working diagnosis was already sufficiently advanced and so histology and cytology were only used for confirmation.

In these times of reduced funding of health services, it is important to introduce the element of cost into the efficacy analysis. Concerning cost-effectiveness, US gave by far the greatest value for money. Although US finalised the diagnosis of CPB only 4-6% of the times it was performed, its contribution was greater in advancing or excluding diagnoses, as was observed in more than 50% of the occasions it was ordered. This

explains the significant average increase in the diagnostic probability of 22.27% for this least expensive imaging method, resulting in the highest proportional diagnostic contribution per cost unit. The second best cost-effective test was LFTs with a 'value for money' almost half of that of US. Its low cost and high effect/cost ratio justifies the high number of LFTs ordered, although its effect on the working diagnosis was minimal. In general, the cost-effectiveness analysis justifies, the pattern of the physician's ordering sequence, in which tests with the highest effect/cost ratio (like US and LFTs) together with the cheap, but ineffective HT, were the most frequently ordered diagnostic tests. In most cases, the working diagnosis will be advanced after performing these tests. The heterogeneous group of other numeric tests (ON), which was the fourth most often initially ordered test, has been overvalued by physicians. Although its cost is low, its efficacy is too small to make the effect/cost ratio acceptable. CT, ERCP and PTC are valuable and economically accepted imaging methods, as adjuvant diagnostic tests after the basic sequence of LFTs and US. They offer a great contribution to the diagnostic process. Due to their relatively high cost, their cost-effective ratio is much less impressive, being slightly superior to that of HT. At the present time MRI, an effective but very expensive diagnostic imaging method, should be used only when indicated. Its economic profile is still unacceptable for wider use. So far, the evaluation of these imaging tests has been confined to their diagnostic value. However, the same investigations play a significant role in the staging of the malignancies and in determining their operability (12,19,21-23). Exploratory laparotomy is an invasive diagnostic method with a considerable morbidity and mortality and has an unfavourable cost-effective profile. It should be performed only when its use as a therapeutic procedure is also expected. The analysis of eight cases in which laparoscopy was performed showed that its effectiveness and economical profile makes it inferior to laparotomy, although diagnostic laparoscopy is less invasive and better tolerated by patients.

Generally, the observed physician's behaviour in ordering the various diagnostic tests for patients with an initial or final diagnosis of CPB was acceptable. However, it could be improved with regard to its efficacy and its cost-effectiveness profile. For example, ERCP and CT were ordered as first or second tests in more than 15% of the cases. This ordering behaviour is not justifiable from either a diagnostic or a cost-effective point of view. Only in selected cases might it be economically attractive to omit initial tests with a higher average effect/cost ratio, when it is expected that one of the more expensive tests will eventually have to be used. Some other remarks should be made. This study confirms the enormous cost-effective value of US in determining the cause of obstructive jaundice. The wide use of LFTs and US in CPB patients is justified from a cost-effective point of view, being far superior to all other tests. Other frequently ordered laboratory tests, including HT, viral markers and other numeric tests, are not effective in establishing the definite diagnosis, although relatively cheap. Imaging techniques play a major role. However, imaging modalities other than US should be reserved for selected cases after the basic set of diagnostic tests. Their proportional contribution in establishing the definite diagnosis is significant but expensive. CT, the second most cost-effective imaging modality, should be ordered when US is inconclusive. For patients with severe jaundice or cholangitis, invasive cholangiography, either by ERCP or PTC, may precede CT because immediate drainage is indicated. MRI should be performed only in selected cases. Diagnostic laparotomy and laparoscopy are only indicated when a therapeutic surgical procedure can be offered at the same time. Their

diagnostic cost-effective profile is unfavourable. In the group of CPB patients the computed diagnostic accuracy was not superior to that of the physician. Although computers will never displace physicians they can provide additional help in offering an initial diagnosis and providing information on optimal diagnostic test use and sequencing.

Acknowledgement: The data used in this study were collected during the ICTEC project, which was a European Union research program (DG XII-BMG-CT93-1036-ICTEC). We thank all participants for their contribution to the ICTEC project.

References

1. Rogers W, Ryack B, Moeller G. Computer aided medical diagnosis: Literature review. Int J Biomed Comput 1979;10:267-289.
2. Reisman Y. Computer-based clinical decision aids. A review of methods and assessment of systems. Med Inform 1996;21:179-197.
3. Reisman Y, van Dam GM, Gips CH, Lavelle SM, Kanagaratnam B, Niermeijer P, Spoelstra P, de Vries O. Physician's working diagnosis compared to the Euricterus real life data diagnostic tool Trial© in three jaundice databases: Euricterus Dutch, Independent Prospective and Independent Retrospective. Hepato-Gastroenterol 1997;44:1367-1375.
4. Pasanen PA, Pikkarainen P, Alhava E, Partanen K, Janatuinen E. Evaluation of a computer-based diagnostic scoring system in the diagnosis of jaundice and cholestasis. Scand J Gastroenterol 1993;28:732-736.
5. Molino G, Ballare M, Aurucci PE, Di Meana VR. Application of artificial intellengence techniques to well defined clinical problem. Int J Biomed Comput 1990;26:189-202.
6. Matzen P, Malchow-Moeller A. Use of computers in diagnosis of jaundice. Baillieres Clin Gastroenterol 1989;3:407-421.
7. Alton EW, Newman N, Hooper J, Fok D, Vicary FR. 'Solubile': decision-making in the diagnosis of jaundice. Int J Biomed Comput 1991;27:47-57.
8. Molino G, Molino F, Furia D, Bar F, Battista S, Capello N. Computer-aided diagnosis in jaundice: comparison of knowledge-based and probabilistic approaches. Method Inform Med 1996;35:41-51.
9. Segaar RW, Wilson JH, Habbema JD. Test selection in jaundice: a comparison between physican behavior and a diagnostic model. Method Inform Med 1992;31:12-17.
10. Vissers MC, Greve JW, Gouma DJ, van der Linden CJ, Hasman A. Introduction of a computerised protocol in clinical practice: is there anything to gain? Eur J Surg 1997;163:245-254.
11. DeMatteo RP, Fong Y. Imaging of hepatobiliary neoplasms. Surg Oncol Clin North Am 1999;8:59-89.
12. Baron PL, Kay C, Hoffman B. Pancreatic imaging. Surg Oncol Clin North Am 1999;8:35-58.
13. Euricterus Project Management Group. Objective medical decision making: clinical data base for diagnosis of jaundice (Euricterus). In: Benneken JEW, Thevenin V, eds. Advances in Biomedical Engineering. Amsterdam: IOS Press, 1993:35-63.
14. Khoo US, Lavelle SM. The utility of ancillary tests in the diagnosis of jaundice. Med Inform 1988;13:93-104.
15. Lavelle SM, Kanagaratnam B. The information value of clinical data. Int J Biomed Comput 1990;26:203-209.
16. Brink JA, Borrello JA. MR imaging of the biliary system. Magn Reson Imaging Clin North AM 1995;3:143-160.
17. Buck JL, Elsayed AM. Ampullary tumors: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1993;13:193-212.
18. Oikarinen H, Paivansolo M, Lahde S, Tikkakoski T, Suramo I. Radiological findings in cases of gallbladder carcinoma. Eur J Radiol 1993;17:179-183.
19. Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. Am J Surg 1993;165:600-606.
20. Chijiiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F. Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of gallbladder carcinoma. World J Surg 1991;15:322-327.
21. Stevens PD, Lightdale CJ. The role of endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998;7:125-133.
22. Bluemke DA, Fishman EK. CT and MR evaluation of pancreatic cancer. Surg Oncol Clin North Am 1998;7:103-124.
23. Nghiem HV, Freeny PC. Radiologic staging of pancreatic adenocarcinoma. Radiol Clin North Am 1994;32:71-79.
24. Bakkevold KE, Arnesjo B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. Scand J Gastroenterol 1992;27:317-325.

25. Nix GA, van Overbeeke IC, Wilson JH, ten Kate FJ. ERCP diagnosis of tumors in the region of the head of the pancreas. Analysis of criteria and computer-aided diagnosis. Dig Dis Sci 1988;33:577-586.
26. Pasanen PA, Partanen K, Pikkarainen P, Alhava E, Janatuinen E, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancretography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. Eur J Surg 1993;159:23-29.
27. Campbell WL, Ferris JV, Holbert BL, Thaete FL, Baron RL. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: evaluation with CT, cholangiography, US, and MRI imaging. Radiology 1998;207:41-50.
28. Frezza EE, Mezghebe H. Gallbladder carcinoma: a 28 year experience. Int Surg 1997;82:295-300.
29. Chao TC, Wang CS, Jeng LB, Jan YY, Chen MF. Primary carcinoma of the gallbladder in Taiwan. J Surg Oncol 1996;61:49-55.
30. Arnaud JP, Casa C, Georgeac C, Serre-Maudet V, Jacob JP, Ronceray J, Bergamaschi R. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 143 cases. Hepato-Gastroenterol 1995;42:811-815.
31. Ferruci JT. MRI and MRCP in pancreaticobiliary malignancy. Ann Oncol 1999;10 suppl 4:S18-S19.
32. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Laparoscopic staging and peritoneal cytology. Surg Oncol Clin North Am 1998;7:135-142.
33. Nelsen KM, Kastan DJ, Shetty PC, Burke MW, Sharma RP, Venugopal C. Utilization pattern and efficacy of nonsurgical techniques to establish drainage for high biliary obstruction. J Vasc Interv Radiol 1996;7:751-756.
34. Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. Gastrointest Endosc 1998;47:1-7.
35. Raikar GV, Melin M, Ress A, Lettieri SZ, Poterucha JJ, Nagorney DM, Donohue JH. Cost-effective analysis of surgical palliation versus endoscopic stenting in the management of unresectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 1996;3:470-475.
36. Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H, Lichtenstein DR, van Dam J, Ruymann FW, Cibas ES, Carr-Locke DL. Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. Gastrointest Endosc 1999;49:322-327.

Tables

Table I. Count of tests and reasons why they were ordered in 356 cases with final diagnosis of primary pancreatic or biliary carcinoma.

Diagnostic tests	Times ordered	To confirm	To exclude or discover	To see progress	Routine	None
All tests	1804	29%	30%	8%	26%	7%
LFTs	407	12%	12%	16%	54%	6%
HT	276	11%	15%	12%	55%	7%
VM	29	7%	66%	0%	17%	10%
ON	190	22%	25%	15%	31%	7%
X-ray	5	0%	40%	0%	20%	40%
US	245	30%	60%	1%	5%	4%
CT	198	50%	42%	3%	0%	5%
MRI	8	63%	38%	0%	0%	0%
ERCP	205	50%	38%	9%	1%	1%
PTC	90	37%	24%	12%	4%	22%
EGDS	12	17%	75%	0%	0%	8%
Angiography	6	50%	50%	0%	0%	0%
Operation	53	72%	25%	0%	0%	4%
Histolo/cytol	49	69%	18%	2%	2%	8%
Other tests*	31	29%	39%	3%	13%	16%

LFTs: liver function tests (including total bilirubin direct bilrubin, transaminases, γGT, alkaline phosphatase, total protein, albumin, and prothrombin time), HT: blood cell count, VM: viral markers, ON: other numeric blood tests (including BSE, CRP, amylase, tumour markers, immunological tests, etc.), X-ray: radiography, US: ultrasonography, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, PTC: percutaneous transhepatic cholangiography, EGDS: oesophagogastroduodeno-scopy, histol/cytol: histological and cytological examination, *other tests include endoscopic ultrasound, ascites examination, autopsy, electrocardiography, and other text based examinations. Definitions used to describe the information wanted from each test: to confirm: 'done to demonstrate the existence of a particular disease for which there is clinical or test evidence'; to exclude or discover: 'not done routinely in all cases, but used to test for type of jaundice or particular disease'; to see progress: 'done not for diagnosis, but to compare with previous or succeeding results to monitor progress of disease or treatment'; routine: 'done in all jaundice cases to get a lead to diagnosis or to set a baseline for measuring progress'; none: reason of ordering the test not noted.

Table II. The sequence of ordering the diagnostic tests working back from the final diagnosis and working from the initial working diagnosis of jaundice caused by primary pancreatic or biliary carcinoma.

Final diagnosis of pancreato-biliary carcinoma			
1st test	LFTs (76%)	HT (10%)	US (9%)
2nd test	HT (48%)	LFTs (16%)	US (14%)
3rd test	ON (27%)	US (24%)	CT (15%)
4th test	US (28%)	CT (20%)	ERCP (17%)
5th test	ERCP (24%)	CT (21%)	PTC (12%)

Initial diagnosis of pancreato-biliary carcinoma			
1st test	LFTs (76%)	US (11%)	HT (9%)
2nd test	HT (54%)	LFTs (19%)	US (11%)
3rd test	ON (24%)	US (23%)	CT (18%)
4th test	US (25%)	CT (20%)	ERCP (17%)
5th test	ERCP (26%)	CT (20%)	LFTs (11%)

For explanation of the abbreviations used for the diagnostic tests please see note under table 1.

Table III. The effect of the diagnostic tests on the working diagnosis (WD) in cases with final diagnosis of primary pancreatic or biliary carcinoma.

Test	Total	Finalised WD	Advanced WD	Consistent with WD	Excluded WD or AD	No result	None
All tests	1804	16%	21%	46%	5%	4%	8%
LFTs	407	3%	8%	75%	2%	1%	3%
HT	276	3%	10%	68%	5%	3%	12%
VM	29	0%	17%	38%	24%	3%	17%
ON	190	4%	22%	50%	8%	2%	14%
X-ray	5	0%	0%	80%	20%	0%	0%
US	245	4%	49%	36%	5%	3%	3%
CT	198	31%	27%	30%	6%	3%	3%
MRI	8	63%	13%	13%	0%	0%	13%
ERCP	205	36%	29%	15%	2%	15%	1%
PTC	90	33%	22%	31%	0%	3%	10%
EGDS	12	0%	25%	50%	8%	0%	17%
Angiography	6	67%	0%	17%	0%	17%	0%
Laparotomy	46	67%	15%	13%	2%	0%	2%
Laparoscopy	7	14%	43%	28%	0%	14%	0%
Histol/cytol	49	73%	4%	6%	4%	10%	2%
Other tests*	31	19%	19%	19%	19%	6%	16%

For explanation of abbreviations used for the diagnostic tests please see note under Table 1.
Definitions of the effects on the working diagnosis: finalised WD: ‘diagnosis was accepted as final even if strict proof was missing’; advanced WD: ‘strongly supported or confirmed the diagnosis, but did not finalise it’; consistent with WD: ‘the result was what might be expected in the suspected disease, but it does not carry the diagnosis further’; excluded WD or AD: ‘ the result made a working diagnosis or a possible alternative diagnosis highly unlikely; no result: ’test not able to furnish result’, e.g. gas in gut during ultrasonography; none: ‘effect on working diagnosis not noted’

Table IV. The effect of the diagnostic tests on the working diagnosis in cases with working diagnosis of primary pancreatic or biliary carcinoma.

Test	Total	Finalised WD	Advanced WD	Consistent with WD	Excluded WD or AD	No result	None
All tests	1424	17%	19%	47%	4%	5%	8%
LFTs	337	5%	8%	74%	1%	1%	11%
HT	226	4%	4%	69%	4%	4%	12%
VM	25	0%	20%	40%	16%	8%	16%
ON	144	6%	23%	49%	4%	4%	15%
X-ray	6	0%	0%	67%	17%	17%	0%
US	195	6%	43%	37%	7%	6%	2%
CT	157	36%	22%	30%	4%	4%	3%
MRI	7	57%	0%	14%	0%	14%	14%
ERCP	149	38%	28%	14%	3%	15%	2%
PTC	64	34%	17%	30%	2%	8%	9%
EGDS	10	0%	20%	50%	0%	10%	20%
Angiography	4	75%	0%	25%	0%	0%	0%
Laparotomy	32	75%	16%	9%	0%	0%	0%
Laparoscopy	3	33%	67%	0%	0%	0%	0%
Histol/cytol	35	77%	6%	9%	0%	6%	3%
Other tests*	30	17%	23%	23%	10%	10%	17%

For explanation of abbreviations used for the diagnostic tests please see note under Table 1. For definitions of the effects on the working diagnosis please see note under Table 3.

Table V. Frequency with which the result of a diagnostic test altered working diagnosis and treatment in cases of jaundice caused by pancreato-biliary cancer.

Diagnostic test	Result altered working diagnosis	Result altered treatment
All tests	7%	7%
LFTs	1%	3%
HT	1%	4%
VM	13%	13%
ON	4%	4%
X-ray	0%	0%
US	16%	10%
CT	10%	13%
MRI	17%	10%
ERCP	13%	13%
PTC	1%	4%
EGDS	17%	8%
Angiography	0%	17%
Laparotomy	10%	10%
Laparoscopy	14%	0%
Histol/cytol	17%	10%
Other tests*	26%	6%

For explanation of abbreviations used for the diagnostic tests please see note under Table 1.

Table VI. Average increment in establishing the final diagnosis of jaundice caused by primary pancreatic or biliary carcinoma for each diagnostic test ordered eight times or more.

Test	Average increment (standard deviation)	
PTC	31.09	(±35.50)
CT	25.19	(±34.06)
US	22.27	(±32.45)
ERCP	20.90	(±32.21)
EGDS	17.35	(±36.72)
MRI	15.07	(±34.19)
Laparotomy	13.14	(±27.61)
Other text based tests	8.63	(±19.34)
LFTs	4.28	(±16.21)
VM	4.23	(±8.35)
Laparoscopy	1.67	(±4.86)
HT	1.41	(±9.12)
ON	0.95	(±4.77)
Histol/cytol	0.48	(±5.40)

For explanation of abbreviations used for the diagnostic tests please see note under Table 1.

Table VII. Cost-effectiveness. Amount of increment in establishing the final diagnosis of jaundice caused by primary pancreatic or biliary carcinoma per cost unit (ECU) for each diagnostic test ordered eight times or more.

Diagnostic test	Increment/ ECU
US	0.46
LFTs	0.27
EGDS	0.17
Other text based	0.17
CT	0.16
VM	0.14
PTC	0.12
ERCP	0.10
HT	0.09
MRI	0.04
Laparotomy	0.04
ON	0.03
Laparoscopy	0.01
Histol/cytol	0.01

For explanation of abbreviations used for the diagnostic tests please see note under Table 1. The test costs used in ECU: LFTs: 16; HT: 16; VM: 30; ON: 30; CT: 160; ERCP: 200; US: 48; Histol/cytol: 60; PTC: 270; EGDS: 105; MRI: 400; Laparotomy: 320;Laparoscopy: 320; Other text based test: 50.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ο Eelco de Bree γεννήθηκε στις 5 Δεκεμβρίου 1966 στην Ουτρέχτη Ολλανδίας, είναι παντρεμένος και πατέρας δύο παιδιών. Αποφοίτησε από το Christelijk Gymnasium της Ουτρέχτης τον Ιούνιο του 1984. Το Σεπτέμβριο του 1984, εγγράφηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ουτρέχτης. Αποφοίτησε τον Μάιο του 1991 με βαθμό πτυχίου 8. Παρακολούθησε μαθήματα Ελληνικής γλώσσας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, όπου και πήρε το πτυχίο με γενικό βαθμό 7 το Σεπτέμβριο του 1990. Ήρθε στην Ελλάδα διά μόνιμη διαμονή τον Μάιο του 1991. Απόκτησε άδεια ασκήσεως επαγγέλματος από τον Ιατρικό Σύλλογο Ηρακλείου Κρήτης στις 6 Ιουλίου του 1991. Παρακολούθησε τις εργασίες της Ί Χειρουργικής Κλινικής του Βενιζελίου Νοσοκομείου Ηρακλείου υπό τη διεύθυνση του κ. Γ. Πετρίδη, από τον Απρίλιο έως τον Ιούλιο του 1992, όπως και αυτές της Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή κ. Δ.Δ. Τσιφτσή, από τον Ιούλιο του 1992 έως το Νοέμβριο του 1993.

Ξεκίνησε την ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής στην κλινική της Χειρουργικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου στις 22 Νοεμβρίου του 1993. Από το Σεπτέμβριο του 1992 εκπονεί τη διδακτορική του διατριβή με τίτλο 'Συμβολή των διαγνωστικών μεθόδων στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου'. Συμμετείχε στην οργάνωση της Ομάδας Περιοχικής Χημειοθεραπείας που δραστηριοποιείται στη Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας υπό τη διεύθυνση του Καθηγητή κ. Δ.Δ. Τσιφτσή, προς την κατεύθυνση της ενδοαρτεριακής περιοχικής χημειοθεραπείας ήπατος, της απομονωμένης περιοχικής χημειοθεραπείας με υπερθερμία του σκέλους και της ενδοπεριτοναικής υπερθερμικής χημειοθεραπείας με συνεχή ροή. Στις 17 Φεβρουαρίου και έως τις 14 Μαρτίου του 1997, παρακολούθησε ως εκπαιδευόμενος τις εργασίες του Ολλανδικού Αντικαρκινικού Κέντρου (The Netherlands Cancer Institute) στο Άμστερνταμ, Ολλανδίας. Ασκήθηκε ειδικότερα σε αυτές τις περιοχικές χημειοθεραπείες και στην τεχνική της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού σε μελάνωμα και σε καρκίνο του μαστού. Το Μάρτιο του 1999 απόκτησε τον τίτλο της ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής.

Από τον Οκτώβριο του 1998 έως τώρα, προσλήφθηκε και εργάζεται ως επιμελητής χειρουργός στο Ολλανδικό Αντικαρκινικό Κέντρο (The Netherlands Cancer Institute,

Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam). Ασχολείται ειδικότερα με τις περιοχικές χημειοθεραπείες και με την τεχνική της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού σε μελάνωμα και σε καρκίνο του μαστού.

Κατέχει την Αγγλική, Ολλανδική, Ελληνική και Γερμανική γλώσσα.

Δημοσιεύσεις ξενόγλωσσες

- de Bree E, Sanidas E, Christodoulakis M, Romanos J, Tsiftsis D. Jejunoileal diverticulosis and its complications: report of 7 cases and review of the literature. Dig Surg 1996; 13: 231-234.
- Tsiftsis D, Christodoulakis M, de Bree E, Sanidas E. Primary intrahepatic biliary cystadenomatous tumors. J Surg Oncol 1997; 64: 341-346.
- de Bree E, Sanidas E, Tzardi M, Gaki B, Tsiftsis D. Malignant melanoma of the penis. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 277-279.
- Melissas J, Christodoulakis M, Schoretsanitis G, Harocops G, de Bree E, Gramatikakis J, Tsiftsis D. Staple-line disruption following vertical band gastroplasty for morbid obesity. Obesity Surgery 1998; 8: 15-20.
- Schoretsanitis G, de Bree E, Melissas J, Tsiftsis D. Primary hydatid cyst of the adrenal gland. Scand J Urol Nephrol 1998; 32: 51-53.
- de Bree E, Schoretsanitis G, Melissas J, Christodoulakis M, Tsiftsis D. Acute intestinal obstruction caused by endometriosis mimicking sigmoid carcinoma. Acta Gastroenterol Belgica 1998; 61: 376-378.
- de Bree E, Schoretsanitis G, Melissas J, Christodoulakis M, Tsiftsis D. Cysts of the adrenal gland: diagnosis and management. Int Urol Nephrol 1998; 30: 369-376.
- de Bree E, Tsifstsis D, Christodoulakis M, Harocops G, Schoretsanitis G, Melissas J. Splenic abscess: A diagnostic and therapeutic challenge. Acta Chir Belg 1998; 98: 199-202.
- de Bree E, Grammatikakis J, Christodoulakis M, Tsifstsis D. The clinical significance of acquired jejunoileal diverticula. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2523-2528.
- de Bree E, Schoretsanitis G, Melissas J, Tsiftsis D. Intramural haematoma of the duodenum: A rare cause of duodenal obstruction. Acta Gastroenterol Belg 1998; 61: 485-487.
- Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, Petrou A, Sanidas E, Zervos K, Michaloudis D. Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. Arch Surg 1999; 134: 5454-549.
- de Bree E, Christodoulakis M, Tsifstsis D. A new treatment modality for malignant peritoneal mesothelioma: continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy. Ann Oncol (δεκτό γιά δημοσίευση).
- de Bree E, Tsifstsis D, Santos RM, Lavelle SM, Cuervas-Mons V, Gauthier A, Gips C, Malchow-Moeller A, Molino G, Rohr G, Theodossi A, Tsantoulas D. Objective assessment of the contribution of each diagnostic test and of the ordering sequence in jaundice caused by pancreato-biliary carcinoma. Scand J Gastroenterol (δεκτό γιά δημοσίευση).

Δημοσιεύσεις Ελληνικές

- de Bree E, Ρωμανός Ι, Ζερβός Κ, Κοκκινάκης Φ, Τσιφτσής Δ. Διεγχειρητιή εντόπιση του 'λεμφαδένα φρουρού' σε μελάνωμα του άκρου με τη χορήγηση κυανού του μεθυλενίου ενδοδερμικώς. Ελληνική Χειρουργική 1997; 69: 187-190.
- de Bree E, Χριστοδουλάκης Μ, Τσιφτσής Δ. Η αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων των άκρων με διατήρηση του σκέλους. Μέρος 1: Σαρκώματα μαλακών μορίων. Ελληνική Χειρουργική (δεκτό γιά δημοσίευση, αριθμός 328).
- de Bree E, Χριστοδουλάκης Μ, Τσιφτσής Δ. Η αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων των άκρων με διατήρηση του σκέλους. Μέρος 2: Μελάνωμα. Ελληνική Χειρουργική (δεκτό γιά δημοσίευση, αριθμός 327Β).
- de Bree E, Στεφανάκη Κ, Ασκοξυλάκης Ι, Γάκη Β, Χριστοδουλάκης Μ, Σανιδάς Η, Τσιφτσής Δ. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού στο καρκίνο του μαστού. Ελληνική Χειρουργική (δεκτό γιά δημοσίευση, αριθμός 370).
- de Bree E, Σχορετσανίτης Γ, Χριστοδουλάκης Μ, Τζαρδή Μ, Μελισσάς Ι, Τσιφτσής Δ. Οξεία εντερική απόφραξη οφειλόμενη σε ενδομητρίωση και μιμούμενη καρκίνο του σιγμοειδούς. Ελληνική Χειρουργική (δεκτό γιά δημοσίευση, αριθμός 357).

Περιλήψεις ξενόγλωσσες - Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

- de Bree E, Sanidas E, Romanos J, Askoxylakis J, Tsiftis D. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy: Still a long way to go. Abstract book of the XXXII Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Κέρκυρα, 18-21 Μαίου 1997.
- de Bree E, Romanos J, Koumantakis E, Georgoulias V, Tsiftsis DD. The use of Docetaxel in continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy for gynecological malignancies with peritoneal dissemination. The 8th International Conference of Regional Cancer Treatment, Ulm Γερμανίας, 20-22 Οκτωβρίου 1997. Reg Cancer Treat 1997; Suppl 1: 46.
- de Bree E, Tsiftsis D. Pseudomyxoma peritonei. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 2469 (letter to the editor).
- Christodoulakis M, Schoretsanitis G, Harocops G, de Bree E, Gramatikakis J, Tsiftsis D, Melissas J. Staple-line disruption following vertical band gastroplasty for morbid obesity. Abstract book of the 2nd Mediterranean Congress Staplers and Valtrac Rings in Surgery, Αθήνα, 4-8 Μαρτίου 1998: 148.
- Askoxilakis J, Koukouraki S, Vagios E, de Bree E, Karkavitsas N, Tsisftsis D. Breast lumps: New imaging techniques in clinical practice. Presented on the 9th congress of the European Society of Surgical Oncology, Lausanne Ελβετίας, 3-6 Ιουνίου 1998. Eur J Surg Oncol 1998; 24: 247.
- de Bree E, Stefanaki K, Askoxylakis J, Gaki B, Tsistsis D. Sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. Presented on the 22nd Congress of the International Association for Breast Cancer Research, Αθήνα, 5-8 Σεμτεμβρίου 1998. Anticancer Research 1998; 18: 3835.
- Witkamp AJ, Boot H, Kaag MM, de Bree E, van Coevorden F, Zoetmulder FAN. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with extensive surgery in patients with peritoneal carcinosis from colorectal origin. Presented on the annual meeting of the American Gastroenterological Association, Orlando, Η.Π.Α, 16-19 Μαίου 1999. Gastroenterology 1999; 116 (4): G2329.

- Zoetmulder FAN, Oktay H, de Bree E. De rectus abdominus myocutane eilandlap met caudale steel. Nuttig voor de reconstructie van grote defecten in en rond het bekken. Presented at the annual Spring Meeting of the Dutch Society of Surgery, Veldhoven, Ολλανδία, 4-5 Ιουνίου 1999.
- Tsagatakis T, Mpiliri K, Christodoulakis M, Askoxylakis J, de Bree E, Sanidas E, Tsiftsis D. Sentinel node biopsy in 76 consecutive unselected patients with breast cancer: The first Greek series. Fourth International Congress of the Hellenic Society for Breast Cancer Research. Ηράκλειο Κρήτης, 4-7 Νοεμβρίου 1999.
- Witkamp AJ, Boot H, Kaag MM, de Bree E, van Coevorden F, Zoetmulder FAN. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with extensive surgery in patients with peritoneal carcinosis from colorectal origin. Δεκτό για παρουσίαση στο συνέδριο του Society of Surgical Oncology, New Orleans, Η.Π.Α, 16-19 Μαρτίου 2000.

Περιλήψεις Ελληνικές - Ανακοινώσεις σε Ελληνικά συνέδρια

- Μελισσάς Ι, Ασκοξυλάκης Ι, de Bree E, Χριστοδουλάκης Μ, Ρωμανός Ι, Τσιφτσής Δ. Χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με νεόπλασμα του οισοφάγου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου. 13° Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστροεντερολογίας. Ρόδος, 13-17 Οκτωβρίου 1993. Ελληνική Γαστροεντερολογία 1993; 6 Συμπληρωματικό Τεύχος: 24.
- Σκορδίλης Π, Αλεξανδράκης Γ, de Bree E, Σπανουδάκης Σ, Κουρούμαλης Η, Μανούσος ΟΝ. Ενδοηχογραφία (EUS) σε νεοπλάσματα του ορθού. 15° Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστροεντερολογίας. Θεσσαλονίκη, 22-25 Νοέμβριου 1995. Ελληνική Γαστροεντερολογία 1995; 8 Συμπληρωματικό Τεύχος: 39.
- Σχορετσανίτης Γ, de Bree E, Ασκοξυλάκης Ι, Μελισσάς Ι, Τσιφτσής Δ. Κύστεις επινεφρίδιων. 4° Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων. Αθήνα, 2-3 Δεκεμβρίου 1995.
- Κουκουράκη ΣΙ, de Bree E, Γάκη Β, Ξυλούρης Α, Δαμηλάκης Ι, Προφαντή Μ, Καρκαβίτσας Ν. Η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής στην παρακολούθηση ασθενών με νεοεξεργασία ήπατος που υποβάλλονται σε περιοχική χημειοθεραπεία. 8° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ. Νικολάος, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 159.
- Μελισσάς Ι, Χριστοδουλάκης Μ, Σχορετσανίτης Γ, Σπυριδάκης Μ, de Bree E, Μιχαλούδης Δ, Τσιφτσής Δ. Νοσηρή παχυσαρκία: Η αποτελεσματικότητα της κάθετης γαστροπλαστικής. 8° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ. Νικολάος, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 169
- de Bree E, Ρωμανός Ι, Τόσκα Α, Γεωργιούλιας Β, Τσιφτσής Δ. Η εμπειρία μας από την απομονωμένη περιοχική χημειοθεραπεία-υπερθερμία του κάτω άκρου. 8° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ. Νικολάος, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 172.
- de Bree E, Τζαρδή Μ, Γάκη Β, Τσιφτής Δ. Κακοήθες μελάνωμα του πέους. 8° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ. Νικολάος, 24-27 Οκτωβρίου 1996. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 173.
- de Bree E, Χριστοδουλάκης Μ, Ρωμανός Ι, Κουμαντάκης Ε, Γεωργιούλιας Β, Τσιφτσής Δ. Ενδοπεριτοναική χημειοθεραπεία με υπερθερμία. ΧΧ Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής. Αθήνα, 3-7 Νοεμβρίου 1996. Ελληνική Χειρουργική 1996; 6, Συπληρωματικό Τεύχος: 13.
- de Bree E, Ρωμανός Ι, Ζερβός Κ, Κοκκινάκης Φ, Τσιφτσής Δ. Διεγχειρητιή εντόπιση του 'λεμφαδένα φρουρού' σε μελάνωμα του άκρου με τη χορήγηση κυανού του μεθυλενίου ενδοδερμικώς. (επιστολή) Ελληνική Χειρουργική 1997; 69: 485-489.

- Χριστοδουλάκης Μ, Ζερβός Κ, Σχορετσανίτης Γ, Σανιδάς Η, de Bree E, Κοκκινάκης Φ, Μελισσάς Ι. Η χειρουργική θεραπεία της νοσηρής παχυσαρκίας. Προοπτική μελέτη της ενισχυμένης κάθετης γαστροπλαστικής. 23° Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής, Αθήνα, 13-17 Μαίου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 67.
- Μεταξάρη Μ, Πέτρου Α, Ζεάκη Μ, Χατζημιχάλη Α, de Bree E, Φιορέντζα Κ, Αναστασάκη Μ, Ασκητοπούλου Ε. Μετεγχειρητική αντιεμετική δράση δύο $5HT_3$ ανταγωνιστών: Ονδασετρόνης και Τροπισετρόνης. 12° Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ρόδος, 21-25 Μαίου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 82.
- Μεταξάρη Μ, Ζεάκη Μ, Κανακούδης Φ, Μακατουνάκη Κ, Πέτρου Α, de Bree E, Λαμπάκης S, Ασκητοπούλου Ε. Αντιεμετική δράση Τροπισετρόνης: Προληπτική χορήγηση πριν η στο τέλος της αναισθησίας. 12° Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, Ρόδος, 21-25 Μαίου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 83
- Μελισσάς Ι, Χριστοδουλάκης Μ, de Bree E, Σχορετσανίτης Γ, Μιχαλούδηε Δ, Τσιφτής Δ. Χειρουργική θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας με τη μέθοδο της ενεσχιμένης κάθετης γαστροπλαστικής. 2° Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, Αθήνα, 30 Οκτωβρίου-1^{η} Νοεμβρίου 1997. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 44
- Χριστοδουλάκης Μ, de Bree E, Παπαβασιλείου Ε, Γκουρτσογιάννης Ν, Μελισσάς Ι. Απώλεια πλεονάζοντος βάρους και έκβαση των συνοδών παθήσεων μετά ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική για νοσογόνο παχυσαρκία. 1° Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας, Ηράκλειο, 8-9 Μαίου 1998.
- Σανιδάς Η, Χατζηδάκης Α, Παπαδάκη Φ, de Bree E, Αλπαντάκη Κ, Γκουρτσογιάννης Ν, Τσιφτσής ΔΔ. Λαπαροσκοπική υπερηχοτομογραφία και δία του κυστικού χοληδοχοσκόπηση: Θεραπευτική επιλογή για τη διερεύνηση του χοληδόχου πόρου μετά από αποτυχημένη ERCP. 9° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Οκτωβρίου 1998.
- de Bree E, Γάκι Β, Στεφανάκη Κ, Ασκοξυλάκης Ι, Χριστοδουλάκης Μ, Σανιδάς Η, Τσιφτσής Δ. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού σε καρκίνο του μαστού. 9° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Οκτωβρίου 1998.
- Παπακονσταντίνου Ο, Πρασόπουλος Π, de Bree E, Γκόσιος Κ, Τσιφτσής Δ, Βασιλάκης ΣΙ, Γκουρτσογιάννης Ν. Βελτίωση της τεχνικής στην μελέτη της τοπικής επέκτασης του καρκίνου του στομάχου με την υπολογιστική τομογραφία. 9° Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, Ηράκλειο, 5-8 Οκτωβρίου 1998.
- Σανιδάς Η, Χατζηδάκης Α, Παπαδάκη Φ, de Bree E, Αλπαντάκη Κ, Τσιφτσής ΔΔ. Λαπαροσκοπική υπερηχοτομογραφία και δία του κυστικού χοληδοχοσκόπηση για τη διερεύνηση του χοληδόχου πόρου: τεχνικά και διεγχειρητικά προβλήματα. XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 13-17 Νοεμβρίου 1998. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 16.
- de Bree E, Στεφανάκη Κ, Χριστοδουλάκης Μ, Ασκοξυλάκης Ι, Τσιφτσής Δ. Η ανάδειξη του λεμφαδένα φρουρού σε μελάνωμα και σε καρκίνο του μαστού. XXI Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 13-17 Νοεμβρίου 1998.
- Λεοντίδας Χ, Σκορδίλης Π, Μουζάς Ι, Φραγκιαδάκης Ν, Σπανουδάκης Σ, Οικονομάκη Ε, Αλεξανδράκης Γ, de Bree E, Μαρτρέλλα Ε, Κουρούμαλης Η. Ενδοσκόπηση, ERCP και EUS στη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του φύματος του Vater. 18° Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστροεντερολογίας. Αθήνα, 25-28 Νοεμβρίου 1998.
- Ασκοξυλάκης Ι, Τσαγκατάκης Θ, Κουκουράκη Σ, de Bree E, Στεφανάκη Κ, Τσιφτσής Δ.Δ. Η ραδϊοσοτοπική και χρωματογραφική εντόπιση του λεμφαδένα φρουρού σε

καρκίνο του μαστού και σε μελάνωμα του άκρου. 4ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος. Ιωάννινα, 20-23 Οκτωβρίου 1999. Βιβλίο περιλήψεων σελ. 208.

- Χριστοδουλάκης Μ, Μπιλίρη Κ, de Bree E, Τσαγκατάκης Θ, Ασκοξυλάκης Ι, Σανιδάς Η, Τσιφτσής Δ. Άμεση ή απώτερη ακινητοποίηση του άνω άκρου σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που υποβάλλονται σε λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης. Προοπτική μελέτη 200 ασθενών. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας. Θεσσαλονίκη, 24-27 Νοεμβρίου 1999.

Συγγράμματα

- de Bree E, Romanos J, Sanidas E, Askoxylakis J, Tsiftsis D. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy for gynecological and digestive malignancies. Proceedings of the International College of Surgeons - XX European Federation Congress 1997, Athens. Monduzzi Editore, Bologna, 1997:137-141.
- de Bree E, Χριστοδουλάκης Μ. Η αντιμετώπιση των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων και του μελανώματος με διατήρηση του σκέλους. Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Χειρουργικής της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας 1997, Τόμος Α, 268-286.
- Christodoulakis M, Schoretsanitis G, Harocops G, de Bree E, Gramatikakis J, Tsiftsis D, Melissas J. Staple-line disruption following vertical band gastroplasty for morbid obesity. Proceedings of the 2nd Mediterranean Congress Staplers and Valtrac Rings in Surgery 1998, Athens. Monduzzi Editore, Bologna, 1998: 197-202.
- Tsiftsis D-AD, de Bree E. Sentinel node biopsy in breast cancer surgery. Proceedings of the 22nd Congress of the International Association for Breast Cancer Research 1998, Athens. Monduzzi Editore, Bologna, 1998: 109-114.
- de Bree E, Stefanaki K, Askoxylakis J, Gaki B, Tsistsis D. Sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. Proceedings of the 22nd Congress of the International Association for Breast Cancer Research 1998, Athens. Monduzzi Editore, Bologna, 1998: 249-252.
- Witkamp AJ, de Bree E, Zoetmulder FAN. Pseudomyxoma peritonei. In: 29th surgeon's week of the Netherlands Cancer Institute, March 15-19 1999, eds. van Coevorden F, Nieweg OE. Amsterdam, 1999: 112.

Ιδρυτικό μέλος της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Παχυσαρκίας.
Μέλος της International Federation of the Surgery for Obesity.
Μέλος της Ελληνικής Ιατρικής Ομάδας Περιοχικής Θεραπείας του Καρκίνου.
Μέλος της International Society of Regional Cancer Treatment
Μέλος του College of the European School of Oncology.
Μέλος της Ολλανδικής Εταιρείας των Χειρουργών.

Συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα

Συμμετοχή στην διενέργεια ερευνητικών πρωτοκόλλων σχετικού με την περιοχική χημειοθεραπεία. Κλινική Χειρουργικής Ογκολογίας, Ηρακλείου, Κρήτης, υπό την άμεση επίβλεψη του Καθ. Δ.Δ.Τσιφτσή.
Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) για περιτοναϊκή διασπορά καρκίνου παχέος εντέρου και ψευδομύξωμα. The Netherlands Cancer Institute / Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, υπό την επίβλεψη του καθ. B.B.R. Kroon και F.A.N. Zoetmulder.

Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα Hyperthermic Intrapleural Chemotherapy (HIPLEC) για θύμωμα και μεσοθηλίωμα. The Netherlands Cancer Institute / Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, υπό την επίβλεψη του καθ. B.B.R. Kroon και F.A.N. Zoetmulder.
Συμμετοχή στο ερευνητικό πρόγραμμα ICTEC (European Union DG XII) υπό την επίβλεψη του R.dos Santos, πρόεδρος του ICTEC Project Management Group και καθηγητή του University College, Galway Ireland, S.M.Lavelle.